ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1974 N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANTICORPS ANAPHYLACTIQUES (de type IgE) CHEZ LE CHIEN

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
Diplôme d'Université

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Jillali HADDI
Né en 1950 à ZENATA (Maroc)

Jury :

Président : M^me^ ENJALBERT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. LAUTIE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0002

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANTICORPS ANAPHYLACTIQUES (de type IgE) CHEZ LE CHIEN

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1974 N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANTICORPS ANAPHYLACTIQUES (de type IgE) CHEZ LE CHIEN

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
Diplôme d'Université

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Jillali HADDI
Né en 1950 à ZENATA (Maroc)

Jury :

Président : M^me^ ENJALBERT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. LAUTIE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR — MM LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES — PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE — LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie.
Professeur titulaire — M. **Godfrain**
Maître-Assistant agrégé — Mme **Burgat-Sacaze**
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.
Professeur titulaire — M. **Rico**
Maître-Assistant — M. **Braun**
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire — M. **Pavaux**
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.
Professeur titulaire — MM. **Ruckebusch**
Maître de Conférences, non Chef de Service — **Fargeas**
Maître-Assistant — **Toutain**
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.
Professeur titulaire — MM. **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire — **Cabanié**
Maître-Assistant — **Magnol**
Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.
Professeur titulaire — MM **Labie**
Maître-Assistant — **Eeckhoutte**
Maître-Assistant — Mme **Benard**
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.
Professeur titulaire — MM. **Brizard**
Maître de Conférences, non Chef de Service — **Dorchies**
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire — MM. **Florio**
Professeur sans Chaire — **Lescure**
Maître-Assistant — **Guelfi**
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.
Maître-Assistant — MM **Tournut**
Professeur titulaire — **Espinasse**
Professeur sans Chaire — **Bézille**
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire — MM **Cazieux**
Maître-Assistant — **Dickelé**
Maître-Assistant — **Genevois**
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire — MM. **Berthelon**
Professeur sans Chaire — **Royal**
Maître-Assistant — **Tainturier**
Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.
Professeur titulaire — MM **Saurat**
Maître de Conférences non Chef de Service — **Chantal**
Maître-Assistant — M. **Ganière**
Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.
Professeur titulaire — MM. **Lautié**
Maître-Assistant — **Meignier**
Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.
Professeur titulaire — MM. **Queinnec**
Maître-Assistant — **Darre**
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire — MM **Faliu**
Professeur sans chaire — **Griess**
Maître-Assistant — **Paragon**
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses	MM **Monnier**
Aspect médical des Zoonoses	**Armengaud**
Energétique	**Labouche**
Initiation à l'Informatique Biomédicale	**Fernet**
Agronomie	**Combret**
Métabolisme	**Raynaud**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En reconnaissance de tous les sacrifices consentis et de l'aide apportée tout au long de mes études.

Avec toute mon affection.

A TOUS MES FRÈRES ET SOEURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR ENJALBERT

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence du jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAUTIE

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter le sujet de notre thèse.

Humble témoignage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Que nous remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Hommage reconnaissant.

À MONSIEUR MEIGNIER

Maître-Assistant à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

dont l'accueil compréhensif et les conseils efficaces nous ont aidé de nombreuses fois. Qu'il trouve dans ce travail notre sincère reconnaissance et notre profonde gratitude.

À TOUS NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

SOMMAIRE

INTRODUCTION : 1

A. - DEFINITIONS : 1

- l'hypersensibilité : 1
- l'anaphylaxie 1

B. - MISE EN PLACE : 1

I - LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES : 1

1) Place dans les phénomènes d'hypersensibilité : 1
2) Classification des réactions d'hypersensibilité : 1

II - LES ANTICORPS ANAPHYLACTIQUES : 4

1) Nomenclature : 4
2) Hétérogénéité des anticorps anaphylactiques : 5
3) L'homologie des anticorps IgE dans les différentes espèces : 7

C. - HISTORIQUE : 8

CHAPITRE I : 11

A. - METHODES D'ETUDE : 11

I - MISE EN EVIDENCE ET DOSAGE DES ANTICORPS IgE : 11

1) Les méthodes immunochimiques : 11
2) Les méthodes biologiques : 13

a - Techniques de sensibilisation active : 14
b - Techniques de sensibilisation passive : 14

II - ISOLEMENT ET PURIFICATION : 18

1) Source d'IgE : 18
2) Méthodes d'isolement et de purification : 19

III-CARACTERISATION : 23

B. - PROPRIETES GENERALES : 24

I - LES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES : ... 24
II - STRUCTURE : 25
- Déterminants antigéniques : 28

III-PROPRIETES BIOLOGIQUES : 29

1) Fixation tissulaire : 29

a - Fixation aux tissus homologues 30
b - Fixation aux tissus hétérologues 31

2) Déclenchement d'une réaction anaphylactique : 32

a - Les différents types de réaction anaphylactique : 32
b - Le mécanisme d'action : 34
- La fixation tissulaire : ... 34
- la réaction Antigène-Anticorps : 35
. les sites d'activation : . 36
. nature de l'action des sites d'activation : 37
. effet de l'action des sites d'activation : 39
. effets des médiateurs chimiques : 40

CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE DES IgE : 43

A. - SYNTHESE DES IgE : 43

I - SITE DE SYNTHESE : 43
- Distribution des sites de synthèse 43

II - MECANISME DE SYNTHESE : 45
III-LES FACTEURS DE LA SYNTHESE : 45

1) Facteurs tenant à l'allergène : .. 46
2) Facteurs tenant au terrain : 49

IV - REGULATION DE LA SYNTHESE : 52
V - DETERMINISME DE LA SYNTHESE : 53

B. - CONSTANTES BIOLOGIQUES : 54

I - LES TAUX D'IgE : 54

1) Etat normal : 55
2) Dans les différents états pathologiques : 56
3) Facteurs influençant les taux sériques : 56

II - LA DEMIE-VIE : 57

C. - TRANSFERT : 58

I - TRANSFERT MERE-FOETUS : 58
II - ABSORPTION INTESTINALE : 58

D. - ROLE DES IgE DANS L'ORGANISME ET SIGNIFICATION : 58

CHAPITRE III : APPLICATIONS DE L'ETUDE DES IgE : . 61

A. - DIAGNOSTIC DE L'HYPERSENSIBILITE REAGINIQUE 61

I - DIAGNOSTIC D'UN ETAT D'HYPERSENSIBILITE 61

1) Diagnostic clinique : 61
2) Tests de laboratoire : 63

II - DETERMINATION DE L'ALLERGENE RESPONSABLE DE L'ALLERGIE : 64

1) Tests cutanés : 65
2) Les tests de provocation directe : . 68

B. - TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE : 70

I - TRAITEMENT : 70

1) Le choc anaphylactique : 70
2) L'atopie : 71

II - LA PROPHYLAXIE : 74

1) Eviter une réaction déclenchante : . 75

a - Suppression du contact entre antigène-organisme sensibilisé : 75
b - Créaction d'un état réfractaire 75

2) Suppression de l'état d'hypersensibilité installé : 76

- les extraits aqueux : 77
- les extraits allergéniques précipités dans l'alun : 78
- émulsion d'extraits aqueux dans l'huile ou d'extraits huileux dans l'eau : 79

3) Eviter l'installation d'un état d'hypersensibilité : 79

C. - DOSAGE DES ANTIGENES : ANAPHYLAXIE AU LABORATOIRE : 80

I - L'ANAPHYLAXIE GENERALE ACTIVE : 81
II - L'ANAPHYLAXIE ACTIVE LOCALE : 82

1) Anaphylaxie cutanée active : 82
2) Epreuve de SCHULTZ-DALE : 83

CONCLUSION : 85

BIBLIOGRAPHIE : 87

-
-o-
-

INTRODUCTION

A. - DÉFINITIONS

- L'hypersensibilité :

C'est l'état acquis par un individu vis-à-vis d'une substance ou d'un agent qui est habituellement inoffensif dans les conditions normales. Elle relève d'un mécanisme immunologique quand elle met en jeu une réactivité particulière spécifique acquise par pénétration, ou contact antérieur de cette substance.

- L'anaphylaxie :

C'est l'état d'hypersensibilité spécifique d'un sujet qui, ayant reçu une injection préparante d'une substance sensibilisante, après un temps de latence de 8 jours à 3 semaines, présente à la suite d'une injection dite déchaînante de la même substance, des accidents immédiats.

B. - MISE EN PLACE

I. - LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES

1) Place dans les phénomènes d'hypersensibilité :

Les phénomènes d'hypersensibilité englobent un certain nombre de manifestations pathologiques qui relèvent, dans un premier cas, de phénomènes non spécifiques dont le meilleur exemple est le phénomène de SANARELLI-SCHWARTZMANN, et dans un second cas de réactions caractérisées par les phénomènes de sensibilisation spécifiques, aussi bien ceux du type immédiat que ceux du type retardé.

L'anaphylaxie se situe dans le cadre des phénomènes du second type de réactions d'hypersensibilité, et plus précisément de ceux du type immédiat.

2) Classification des réactions d'hypersensibilité :

Le délai d'apparition de la réponse déclenchée par l'introduction d'un antigène ou allergène dans un organisme sensibilisé fournit un cadre schématique pour la

classification des réactions anaphylactiques. En effet, on distingue deux types de phénomènes :

- les phénomènes d'hypersensibilité de type retardé dont l'apparition demande plusieurs heures, et dont le meilleur exemple est l'allergie tuberculinique.
- Les phénomènes d'hypersensibilité de type immédiat qui correspondent à l'anaphylaxie et à l'allergie atopique, c'est-à-dire ceux qui se manifestent dans un délai très court, de l'ordre de minutes, après le contact avec l'antigène déclenchant.

Ces deux formes de l'hypersensibilité dépendent de mécanismes immunologiques bien différents : l'hypersensibilité retardée est dépendante de cellules "sensibilisées" qui sont vraisemblablement sécrétoires d'anticorps qui restent à leur surface, et dont on commence à peine à soupçonner la structure [13], tandis que l'hypersensibilité immédiate est due à des anticorps circulants que l'on peut isoler du sérum.

Il faut encore faire une distinction entre deux formes de l'hypersensibilité immédiate :

- les phénomènes anaphylactiques d'apparition très rapide et donnant lieu à des réactions générales très graves, souvent mortelles et qui correspondent à l'anaphylaxie générale (choc anaphylactique) et à l'allergie atopique ;
- le phénomène d'Arthus, observé par cet auteur en 1903 [4] à la suite d'injections répétées d'antigène, qui se développe au bout de 1 à 6 heures après l'inoculation de l'antigène dans la peau et qui se présente comme une réaction inflammatoire locale dans le site d'injection.

Seuls les premiers phénomènes de l'hypersensibilité immédiate feront l'objet de notre travail, c'est-à-dire ceux qui mettent en jeu des anticorps circulants de type réaginique.

On peut y distinguer :

- le choc anaphylactique :

Le grand choc anaphylactique du chien de RICHET et PORTIER (1902) a été la première description des effets pathologiques de l'hypersensibilité à réponse immédiate. L'extension de ce phénomène aux autres espèces animales permettait, malgré la variété des aspects symptomatiques, de retrouver un certain nombre de points communs tels que le début presque immédiat après la réinjection de l'antigène, l'importance des réactions de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'oedème et des contractions des fibres musculaires lisses. En outre, l'emploi de certains sérums d'origine animale, et surtout actuellement de certains médicaments comme la pénicilline, ayant provoqué des chocs anaphylactiques parfois mortels, a prouvé que l'anaphylaxie n'était pas limitée au domaine de l'expérimentation sur l'animal de laboratoire.

Beaucoup plus fréquentes en Médecine humaine, mais retrouvées parfois en pathologie vétérinaire, sont les manifestations cliniques regroupées depuis COCA et COOKE dans le cadre de l'atopie.

- l'atopie :

C'est l'ensemble d'affections désignées encore sous les noms d'états anaphylactoïdes ou allergie vasculohumorale.

Chez l'homme, elle a été définie comme une prédisposition à développer certaines manifestations cliniques, telles que le rhume des foins, l'asthme bronchique, l'urticaire, l'eczéma constitutionnel, etc... qui sont sujettes à des influences héréditaires [78], et fréquemment s'expriment comme une hypersensibilité saisonnière aux antigènes de pollens.

Chez le chien, l'hypersensibilité spontanée aux antigènes de pollens a été décrite pour la première fois par WITTICH en 1941 [165] et par la suite, elle a été étudiée par plusieurs auteurs [101] [106] [118] [124]. Cette atopie se caractérise par son aspect

saisonnier, dont les manifestations se produisent parallèlement à la présence de matériels allergiques naturels (exemple : pollen d'*Ambrosia*) dans l'environnement, et surtout pendant la saison de pollénisation.

Au cours de ces manifestations pathologiques, l'analyse du sérum permet de déceler l'existence d'anticorps circulants de type réaginique, thermolabiles, décelables par la réaction de Prausnitz-Küstner effectuée sur un animal homologue normal [105][125].

II. - LES ANTICORPS ANAPHYLACTIQUES

Les anticorps anaphylactiques appartiennent principalement à deux types d'immunoglobulines :

- la réagine, actuellement appelée IgE, reconnue chez l'homme, le chien et chez d'autres espèces ;
- une famille d'immunoglobulines désignée sous le nom de γ_1 dans deux espèces : la souris [95] et le cobaye [99], et qui a été caractérisée dans deux autres espèces : le hamster [23] et *Peromyscus* ("deer-mouse") [24].

Dans d'autres espèces, d'autres types d'anticorps ont été reconnus doués d'une activité anaphylactique. Nous les verrons plus loin.

1) Nomenclature :

La littérature est riche en divers noms qui étaient employés pour désigner les anticorps anaphylactiques. Ainsi on trouve des références qui font mention d'anticorps sensibilisants, allergiques, anticorps sensibilisants de la peau, sensibilisants des mastocytes etc... Plus récemment, les noms d'anticorps homocytotropes et hétérocytotropes ont été créés pour désigner les anticorps responsables des phénomènes d'hypersensibilité immédiate en système homologue et hétérologue, respectivement. Actuellement, ces deux derniers noms sont employés encore par de nombreux auteurs, mais BINAGHI préfère employer le terme d'anticorps anaphylactiques au lieu des termes précédents, car à son avis, le nom cytotrope exprime, non pas une propriété spécifique de

ces anticorps, mais plutôt un mécanisme de leur action qui n'est pas toujours constant. De plus, ce même mot implique une propriété particulière : la propriété d'agir sur des cellules, ce qui n'est pas le cas pour tous les anticorps anaphylactiques. Par ailleurs, il existe plusieurs exemples d'anticorps qui, tout en agissant sur les cellules, ne sont pas dotés de propriétés anaphylactiques. Pour toutes ces raisons, l'auteur préfère utiliser le nom d'anticorps anaphylactiques, dénomination qui, à son avis, ne prête à aucune confusion.

2) Hétérogénéité des anticorps anaphylactiques

Les premiers essais de fractionnement en chromatographie en échange d'ions de sérum d'individus allergiques aux pollens d'herbe [45], et aux squames de cheval [129] ont montré l'existence d'une distribution hétérogène de l'activité réaginique dans les fractions s'éluant avant et après la fraction contenant le maximum de réagine. Par la suite, plusieurs auteurs ont fait les mêmes observations, tandis que d'autres ont isolé des fractions IgG chromatographiques pures, douées d'une activité réaginique [27][81][112][148]. Mais il a fallu attendre les résultats des travaux de l'équipe d'ISHIZAKA et ISHIZAKA [48] qui, grâce à l'emploi de techniques radioimmunologiques standardisées, et suffisamment sensibles pour la mesure de cette activité réaginique, ont pu localiser cette activité dans une nouvelle classe d'immunoglobuline : la classe IgE. Ces travaux, contrairement à ceux qui les précédaient, ont localisé l'activité réaginique de sérums d'individus allergiques à l'*Ambrosia* dans deux fractions différentes s'éluant dans un tampon Tris-HCl (à molarité croissante, pH : 8,0) à 0,025 M et à 0,035 M, en chromatographie.

En 1968, cette même équipe de chercheurs a montré l'existence d'une hétérogénéité électrophorétique des IgE [50] similaire à celle observée par STANWORTH [129] concernant les fractions IgG obtenues en chromatographie sur DEAE cellulose. Dans le cas des IgG humaines et de lapin, de telles différences de charges ont été liées à une hétérogénéité de sous-classes [43]. Pour certains

auteurs, il n'est pas encore exclu que de telles sous-classes puissent exister au sein de la classe IgE, mais cela reste à démontrer.

Cette hétérogénéité des anticorps anaphylactiques paraît être liée à la nature et à la voie d'administration de l'antigène. En effet, il est bien connu actuellement que des antigènes acides, tels que les polyaminoacides à multiple chaînes, induisent la production d'anticorps chargés positivement qui s'éluaient tardivement à partir d'une colonne de DEAE cellulose (tampon phosphate à molarité croissante : 0,02 M - 0,03 M, et à pH : 8) et vice-versa. Tout récemment, UNDERDOWN et GOODFRIEND [152] ont montré que les anticorps réaginiques anti-composant (Ra_3) basique des pollens d'*Ambrosia* s'éluaient après les anticorps réaginiques anti-composant (E) acide des mêmes pollens, en chromatographie sur DEAE sephadex. En d'autres termes, il paraît vraisemblable que la distribution hétérogène des anticorps anaphylactiques soit due à une dispersion de ces anticorps avec leur point isoélectrique. En outre, la voie d'administration paraît influencer la nature des anticorps produits [133].

En résumé, il paraît que chez l'homme, les seuls anticorps anaphylactiques bien connus sont de type IgE. Certains résultats [114] suggèrent l'existence d'autres anticorps anaphylactiques, plus ou moins analogues à la γ_1 de souris et de cobaye, mais ces observations attendent confirmation.

L'hétérogénéité des anticorps anaphylactiques, démontrée chez l'homme, a pu de la même façon être mise en évidence chez diverses espèces [13]. Chez la souris et le cobaye, il existe deux types d'anticorps anaphylactiques : l'un de type IgE et l'autre de type γ_1. De même, chez le rat et le mouton, il existe deux types d'anticorps anaphylactiques. Chez la première espèce, on connaît un anticorps de type IgE et un autre de type IgG (appelé IgGa) [5] [88] [89], tandis que chez l'autre il y a un anticorps de type IgE [42] [68] et un autre type 7S différent de la réagine. Par contre, chez

le lapin [143] [168], le singe [80] et le bovin [36], on ne connaît qu'un seul type d'anticorps de nature IgE. Chez le chien, les seuls anticorps anaphylactiques connus sont de type IgE [102] [117] [164]. Certains résultats, dans le cas d'infestations par les ascaris, indiquent l'existence d'anticorps sensibilisants de type IgA [35], mais ceci reste à démontrer. C'est ainsi que nous nous limiterons à l'étude du premier type d'anticorps anaphylactiques chez cette espèce.

3) L'homologie des anticorps IgE dans les différentes espèces :

Les anticorps anaphylactiques se caractérisent par leur hétérogénéité à l'intérieur d'une espèce animale donnée. Néanmoins, l'existence d'une homologie entre les anticorps anaphylactiques des différentes espèces est d'une grande importance sur le plan pratique, puisqu'elle permet l'utilisation des animaux de laboratoire comme modèles dans les études comparatives des phénomènes d'hypersensibilité immédiate. Dans le cas de certaines espèces animales, cette homologie a pu être établie surtout après l'identification et la caractérisation de la réagine humaine en une nouvelle classe d'immunoglobuline (la classe IgE) dotée de propriétés physicochimiques et biologiques bien définies. Cette caractérisation a été faite selon les critères d'identification des protéines homologues de différentes espèces, établis par VAERMAN [155]. Ces critères ont été définis en trois ordres dans le cas de l'établissement d'une homologie entre les IgA de l'homme et celles des espèces animales. Par contre, dans le cas de la réagine canine, seuls les premier et troisième critères ont été utilisés, c'est-à-dire l'existence de similitudes entre les propriétés physicochimiques et l'existence de réactions croisées entre les deux réagines canine et humaine pour l'établissement d'une telle homologie [9] [35] [52] [102] [104] [116] [117] [124] [125].

C. - HISTORIQUE

Le mérite de la découverte du phénomène anaphylactique revient à RICHET et PORTIER. En 1902, ces deux auteurs réalisèrent la célèbre expérience qui consiste à injecter à des chiens, par voie intraveineuse, une dose non mortelle (inférieure à 8 mg/kg) d'actinocongestine extraite de tentacules d'anémones de mer. Trois semaines plus tard, ils ont injecté dans les veines une très faible dose de poison (0,25 mg/kg). Quelle ne fut la surprise de RICHET et PORTIER, de constater que ces chiens, après avoir parfaitement supporté la première injection du produit, présentaient lors de la deuxième injection des accidents immédiats, très rapidement mortels : vomissement, diarrhée sanguinolente, dyspnée, hypotension, dépression nerveuse, conduisant au coma et à la mort. Au lieu de s'immuniser, les animaux sont devenus hypersensibles, et, par opposition à la prophylaxie, le terme d'anaphylaxie a été créé pour caractériser cet état d'hypersensibilité qui signifie "contre protection".

Par la suite, l'étude de ce phénomène dramatique a été entreprise. En 1919, RAMIRES [113] fut le premier à avoir démontré, de façon accidentelle, la possibilité de la transmission de l'hypersensibilité immédiate par le moyen de sérums allergiques transférés passivement à des personnes non allergiques, mais la confirmation définitive n'a été obtenue que par la suite, après l'expérience princeps de PRAUSNITZ-KUSTNER en 1921 [108]. Ces deux auteurs ont été à l'origine du test P-K qui porte leurs noms, test qui a inauguré le domaine de la recherche expérimentale de l'hypersensibilité immédiate. Depuis cette date, il a été établi que ce phénomène biologique repose sur un facteur humoral. Depuis que ce concept a été formulé et acquis, les expériences dans le domaine de l'anaphylaxie se sont multipliées. Les premières études portant sur les sérums d'individus allergiques ont mis en évidence l'existence d'un constituant humoral ressemblant à des anticorps, mais dépourvu de

certaines propriétés des anticorps immuns (incapacité de précipitation et de fixation du complément). C'est pourquoi COCA et GROVE lui donnèrent le nom de réagine [22].

Le fractionnement de sérum d'allergiques par les méthodes physicochimiques habituelles, peu fines, a montré que l'activité réaginique est habituellement décelée dans les fractions γA [39]. En effet, les fractions enrichies en IgA l'étaient aussi en réagine, mais il s'est avéré par la suite que les fractions réaginiques contaminaient celles des IgA.

En 1962, ROCKEY et KUNKEL [116] démontrèrent que l'activité anticorps réaginique possédait une constante de sédimentation différente de celle des IgA. Mais c'est à ISHIZAKA et ISHIZAKA que revient le mérite d'avoir caractérisé et isolé pour la première fois la réagine [53] [54].

Moyennant un fractionnement très poussé par chromatographie sur DEAE-cellulose, les auteurs obtinrent à partir d'un mélange de sérums réaginiques d'individus allergiques à l'*Ambrosia*, une fraction très riche en réagine. Des lapins immunisés avec cette fraction réaginique produisirent des anticorps contre une immunoglobuline de structure antigénique différente des IgG, IgA, IgM et IgD [47] [57], à laquelle fut donnée le nom d'IgE (car ils la mirent en évidence en utilisant l'allergène E isolé d'*Ambrosia* [53]). Les essais biologiques montrèrent une corrélation parfaite entre la présence de l'IgE et l'activité réaginique. En 1967, JOHANSSON et BENNICH [62] trouvèrent un malade atteint de myélome et dont la protéine sérique était identique à l'IgE décrite par ISHIZAKA et coll. [7]. Ces résultats confirmèrent l'existence chez l'homme d'une nouvelle classe d'immunoglobuline, l'IgE [8], et montrèrent aussi que la réagine appartenait à cette classe.

En même temps que les recherches sur la réagine humaine, et même avant, plusieurs études démontrèrent chez l'animal, l'existence d'anticorps très semblables à la réagine. De tels anticorps furent trouvés chez le

singe [80] [161], le rat [14] [90], le lapin [167], le boeuf [36], le mouton [42] [68] et chez le chien [102] [117] [164]. Chez cette dernière espèce, PATTERSON et Coll. [104] furent les premiers à avoir identifié un anticorps réaginique chez cette espèce. A la suite d'une étude comparative entre les anticorps réaginiques de l'homme, du singe et du chien, ces auteurs ont constaté que ces trois anticorps sont similaires. Ainsi, ils ont attribué cet anticorps réaginique canin à la classe IgE qui est bien connue chez l'homme.

-
-o-
-

CHAPITRE I

A. - MÉTHODES D'ÉTUDE

I. - MISE EN EVIDENCE ET DOSAGE DES ANTICORPS IgE

La mise en évidence et le dosage des anticorps réaginiques peuvent être réalisés aussi bien par des méthodes immunochimiques que par des méthodes biologiques. Dans ce chapitre, nous envisagerons les méthodes habituellement utilisées à cette fin ; quant aux résultats du dosage, nous les verrons plus loin.

1) Les méthodes immunochimiques :

Ces méthodes sont fondées sur le principe immunologique de la réaction anticorps-antigène. L'antigène est constitué par l'IgE, tandis que l'anticorps est représenté par un antisérum spécifique de l'IgE (l'anti-IgE). La disponibilité d'un tel antisérum spécifique de l'IgE a rendu la caractérisation et la mise en évidence de cette immunoglobuline plus faciles, mais encore faut-il les préparer.

a - Préparation des antisérums :

Habituellement, la préparation d'immunsérums spécifiques, anti-IgE humaine se fait par l'immunisation de plusieurs espèces animales avec les protéines myélomateuses ou avec l'IgE provenant de sérums d'individus allergiques ou parasités. Actuellement, ces immunsérums sont commercialisés dans plusieurs pays. Dans le cas du chien, comme il ne possède pas de protéine myélomateuse E, la préparation d'immunsérums anti-IgE canine n'est possible que par l'immunisation d'animaux par des fractions riches en IgE. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont pu obtenir de tels immunsérums par l'immunisation de lapin avec des sérums riches en réagine canine [104] ou avec la bande γ_1 de précipitation en immunoélectrophorèse. Le même dernier matériel a servi pour l'immunisation de poulets qui ont produit des anti-IgE [33] [35]. Les immunsérums obtenus ont été rendus spécifiques

de l'IgE canine par absorption avec des fractions s'éluant sélectivement en chromatographie sur Sephadex G_{200} ; ces fractions ont été sélectionnées de telle façon qu'elles ne contenaient que les protéines sériques dépourvues de l'activité réaginique.

b - Méthodes immunochimiques simples :

L'anticorps réaginique (l'IgE) normalement se trouve en très faibles concentrations dans les sérums. L'emploi des méthodes usuelles d'immunoélectrophorèse, d'immunodiffusion, de précipitation quantitative etc... s'est révélé inapplicable ; c'est pourquoi il est nécessaire de faire appel à des techniques extrêmement sensibles, comprenant en général un stade d'amplification et l'emploi de réactifs radiomarqués. Une méthode couramment employée est l'immunodiffusion radiale [1] [120]. Cette méthode a été décrite par MANCINI et coll.[82]. Elle permet de détecter des taux de l'ordre de 250 ng/ml. Elle est facilement applicable pour la détection de taux très élevés d'IgE [33], mais dans le cas de taux très faibles elle se révèle trop peu sensible pour être utilisée à elle seule. Elle doit être couplée avec l'emploi d'anticorps radioactifs dont la fixation est appréciée par autoradiographie. En d'autres termes, c'est le perfectionnement de cette méthode qui a donné la technique de radio-immunodiffusion radiale décrite par WIDE et PORATH [163]. Cette dernière permet de mettre en évidence les anneaux de précipitations invisibles en immunodiffusion radiale simple. En effet, la plaque d'immunodiffusion est immergée dans une solution contenant des anticorps radiomarqués par l'Iode 125 dirigés contre les immunoglobulines de l'espèce qui a produit l'anti IgE employé. Après contact puis lavage et séchage, une autoradiographie est prise [120]. La sensibilité de cette méthode est environ 1000 fois supérieure à celle de la première méthode [33].

D'autres méthodes radio-immunochimiques plus sensibles et plus rapides, mais d'une exécution technique très délicate ont été décrites [65] [123]. Il existe également des méthodes similaires, mais sans l'emploi de réactifs radiomarqués [19].

Très souvent, il est nécessaire de connaître non pas la concentration totale de l'IgE, mais la quantité d'anticorps IgE spécifique pour un antigène donné. Une telle mesure est l'apanage de méthodes spécifiques et beaucoup plus sensibles telles que les suivantes :

c - Méthodes immunochimiques complexes :

Il existe plusieurs techniques dont les plus employées sont l'hémagglutination passive (R C L A A R : Red Cell Linked Antigen Antiglobulin Reaction) et le test dit "radioallergoabsorbent test" : R A S T. Schématiquement, ces techniques consistent à insolubiliser l'antigène d'abord, puis à adsorber les anticorps du sérum avec cet antigène insolubilisé et finalement à estimer la quantité d'IgE adsorbée sur l'antigène. Pour cette dernière estimation, on fait réagir des anticorps anti-IgE radiomarqués avec le complexe antigène insoluble-anticorps et l'on mesure la radioactivité qui se fixe : elle est proportionnelle à la quantité d'IgE fixée. Cette estimation est une détermination indirecte, mais elle fournit des indications extrêmement utiles.

En résumé de cette étude des méthodes immunochimiques qui servent à la mise en évidence de l'anticorps IgE, nous retiendrons que la méthode la plus couramment employée est la radio-immunodiffusion radiale. Les deux dernières méthodes sont très sensibles et spécifiques, mais elles sont très délicates et nécessitent un personnel très spécialisé et un matériel très perfectionné.

2) Les méthodes biologiques :

Jusqu'à ces dernières années, les méthodes biologiques, en raison de leur simplicité d'exécution, surtout en expérimentation animale, ont été les seules à être employées et elles continuent à être employées dans la grande majorité des cas. Elles permettent de mettre en évidence le groupe des anticorps anaphylactiques, mais elles sont ambiguës, car elles ne permettent

pas de distinguer les diverses classes de ce groupe dont nous avons évoqué l'hétérogénéité. Une telle distinction n'est réalisable qu'en pratiquant les méthodes biologiques indirectes après avoir soumis les sérums éprouvés à divers traitements inactivant spécifiquement telle ou telle classe.

Les points communs de toutes ces méthodes sont la sensibilisation de l'organisme entier ou de certains tissus, puis le déclenchement de la réaction anaphylactique par contact avec l'antigène spécifique. L'évaluation de l'intensité de la réaction peut se faire, soit par l'observation directe des symptômes provoqués, soit indirectement par la mesure des substances libérées au cours de la réaction, notamment des médiateurs chimiques tels que l'histamine, la sérotonine, la S R S ("Slow Reacting Substance") etc...

La sensibilisation peut être obtenue, soit d'une façon active, soit d'une façon passive.

a - Techniques de sensibilisation active :

La sensibilisation active peut être obtenue par l'inoculation d'antigène par la voie veineuse ou par les autres voies (péritonéale, musculaire, respiratoire, orale etc...). Les techniques de sensibilisation active ont été employées au début pour la mise en évidence et la quantification des anticorps anaphylactiques, mais elles se sont avérées sans aucun intérêt. Beaucoup plus précises et couramment utilisées sont celles qui emploient la sensibilisation passive.

b - Techniques de sensibilisation passive :

La sensibilisation passive s'effectue selon deux modalités, soit *in vivo*, soit *in vitro*, par le moyen de sérums d'allergiques. Dans le premier cas, elle s'obtient par administration de ces sérums le plus souvent par voie intradermique ; par contre,

dans le second cas, elle se fait par simple incubation des organes ou tissus dans une solution contenant les anticorps sériques.

La découverte et l'établissement du test P K marque le début de l'ère de ces techniques qui étaient par la suite largement employées pour l'étude expérimentale du phénomène de l'anaphylaxie. C'est ainsi que l'on a vu se développer un certain nombre de techniques biologiques qui ont jeté des lumières sur ce phénomène biologique.

Parmi ces techniques biologiques de sensibilisation passive, nous distinguerons :

-Les tests homologues :

Chez l'homme, le test dit P K dérive directement de l'expérience princeps de PRAUSNITZ-KUSTNER. Il consiste à transférer à un homme neuf le sérum à tester, par voie intradermique, puis 24 heures plus tard, à lui injecter au même endroit la préparation antigénique. Ce test est une épreuve homologue qui détecte les IgE. Il demeure la meilleure preuve de l'existence de troubles d'origine anaphylactiques chez les humains allergiques, et présente l'avantage de pouvoir être quantifié. Mais son usage est considérablement restreint par les risques qu'il comporte de transmission de maladies, en particulier l'hépatite virale.

Chez le chien, TURNER et coll. [149] ont les premiers appliqué le test P K à l'étude de la sensibilisation à *Echinococcus granulosus*. La méthode n'a aucunement perdu son intérêt, puisqu'en 1971, WILLIAMS et PEREZ-ESANDI [164] ont repris la même étude et montré son intérêt dans le diagnostic de l'échinococcose canine : le test cutané s'avérant positif, alors que les minimes quantités d'IgE existant chez les malades ne sont détectables ni par l'hémagglutination passive, ni par l'immunodiffusion (selon la technique d'OUCHTERLONY).

-Les tests hétérologues :

Les tests P C A (Tests d'Anaphylaxie Cutanée Passive) décrits à l'origine par CHASE [21] furent modifiés

par OVARY et coll. et portent le nom de tests d'OVARY. Ils consistent à effectuer un test comparable à l'épreuve P K, mais en utilisant comme "réactif", non plus un sujet de l'espèce étudiée, mais un animal de laboratoire, le cobaye généralement. La préparation du cobaye par injection de Bleu d'Evans permet une meilleure lecture des résultats. Son intérêt est d'éviter les risques de contamination inhérents au diagnostic par le test P K chez l'homme. Chez le chien où les considérations sanitaires sont différentes, il a peu servi au diagnostic.
Les progrès réalisés dans la connaissance des anticorps anaphylactiques lui ont fait perdre beaucoup de son audience, quand on s'est aperçu qu'il détecte les anticorps IgG et non les IgE, et qu'il donne par conséquent une image déformée de l'état anaphylactique du donneur de sérum.

- L'épreuve de SCHULTZ-DALE

Mis au point à peu près simultanément par ces deux auteurs, en 1913 [26]. Ce test biologique est très utile dans certains cas. Il est basé sur le fait que l'utérus ou l'intestin grêle de cobaye préalablement sensibilisés et maintenus en survie dans un tempon physiologique, se contractent après addition d'antigène en milieu de survie. L'importance de la contraction mesure le degré de la sensibilisation et peut être quantifié par comparaison avec les contractions produites par des doses connues d'histamine. Il est également possible de sensibiliser ces organes *in vitro*, par simple immersion dans une solution d'anticorps. Cette technique est surtout utilisée chez le cobaye. Par ce fait, elle mérite les mêmes reproches que le test d'OVARY, lorsqu'on l'utilise pour l'étude de sérums hétérologues puisqu'elle ne détecte pas les IgE dans ces conditions. Pour parer à ces critiques, des essais ont été pratiqués avec des tissus homologues (humains surtout) [133].

En plus de la mise en évidence et le dosage des anticorps réaginiques, ces techniques permettent d'étudier les modalités de la sensibilisation en fonction

de plusieurs paramètres (température, temps, composition du milieu sensibilisant, influence des drogues etc...). Elles sont couramment employées au laboratoire pour l'étude fondamentale du phénomène de l'hypersensibilité immédiate. Elles ont en commun l'avantage d'apprécier directement les réactions anaphylactiques par les réactions de l'organisme sensibilisé.

Un autre groupe de techniques utilise la propriété des tissus sensibilisés passivement, de libérer de l'histamine quand on les met en contact avec l'antigène spécifique. Ainsi, on a proposé d'utiliser le poumon haché. Mais, SCHEARD et coll. [126], en utilisant des fragments de poumons humains hachés ont montré que cette technique ne peut être substituée au test P K qui demeure beaucoup plus sensible.

Une autre technique similaire a été décrite par GREAVES et coll. [31], mais utilisant des coupes de peau humaine obtenues après opération chirurgicale, au lieu des tissus pulmonaires. La sensibilisation passive de ces coupes par la réagine produit une sécrétion d'histamine après contact avec l'antigène, que l'on peut mesurer par les tests biologiques ou chimiques. Selon ces auteurs, cette méthode donne les mêmes résultats que celle utilisant des tissus pulmonaires et permet d'étudier les conditions d'expériences. Elle présente un certain nombre d'avantages (facilité de procuration, de stockage) par rapport à la méthode utilisant les tissus pulmonaires.

L'usage des fragments de poumon ou de peau représente une transition entre le phénomène de SCHULTZ-DALE et le dernier groupe de techniques biologiques de mise en évidence des anticorps anaphylactiques qui emploient des cellules isolées.

- **Techniques de sensibilisation de cellules isolées :**

En 1941, KATZ et COHEN [67] ont montré pour la première fois, que l'incubation de sang d'individus allergiques à l'*Ambrosia*, contrairement au sang d'individus normaux, avec l'allergène spécifique, déclenche une

sécrétion d'histamine dans le plasma. Cette observation importante a été étudiée et confirmée par plusieurs auteurs par la suite. Plus tard, MIDDLETON et SHERMAN, [86] ont montré que les anticorps réaginiques (IgE) se fixent sur des leucocytes d'individus allergiques qui, éprouvés par l'antigène spécifique, produisent de l'histamine. Depuis cette observation importante, les techniques utilisant des cellules isolées se sont développées. Le principe général de ces techniques est la sensibilisation active ou passive de leucocytes sanguins. Ces leucocytes peuvent provenir d'individus allergiques ou d'individus normaux. Chez l'homme, le chien [125], le lapin, on utilise des basophiles, tandis que chez la souris et le rat, les cellules utilisées sont des mastocytes. Ces deux types de cellules sont reconnus pour leur richesse en histamine. L'addition de l'antigène spécifique à la suspension de cellules sensibilisées produit une dégranulation des basophiles ou des mastocytes, selon le cas, et la libération de l'histamine et de la 5 hydroxytryptamine (5HT) dont l'évaluation peut être faite par des méthodes biologiques ou chimiques [127]. Cette dégranulation peut être réalisée aussi par le moyen d'antisérum anti IgE spécifique au lieu d'utiliser le couple anticorps (IgE) et antigène spécifique.

En expérimentation animale, on emploie cette technique surtout chez la souris [109] et le rat [154] pour l'étude fondamentale du mécanisme de la réaction anaphylactique. Chez l'homme, ces tests biologiques peuvent être utilisés pour le diagnostic de l'hypersensibilité immédiate de type réaginique [48] [152], mais dans le cas du chien, elles ne sont pas encore employées. Il faut bien noter que ce ne sont pas des techniques qui puissent être mises en pratique courante, en raison de leur complexité.

II. - ISOLEMENT ET PURIFICATION

1) Source d'IgE :

En règle générale, la source habituelle des anticorps IgE est représentée par le sérum d'individus

atopiques (ou parasités). Par ailleurs, il est possible d'isoler cette immunoglobuline à partir de sources plus inhabituelles. En effet, chez la souris, il est possible d'induire la formation d'ascite où le liquide ascitique peut contenir des concentrations d'IgE similaires à celles du sérum chez cet animal [93].

2) Méthodes d'isolement et de purification :

D'une façon générale, l'isolement et la purification des anticorps de type IgE se heurtent à de grosses difficultés, en raison de leurs faibles concentrations sériques et la rareté des protéines monoclonales. Chez le chien, en raison de l'absence des myélomes à IgE, ces difficultés sont encore accrues. Néanmoins, l'emploi de méthodes d'isolement et de purification assez fines a permis d'obtenir des échantillons assez purs.

a - Méthodes physicochimiques :

Ces méthodes sont celles qui sont habituellement utilisées pour le fractionnement des protéines. Elles sont fondées sur les caractéristiques physico-chimiques des anticorps.

- Fractionnement par précipitation :

La précipitation par les sels neutres (sulfate d'ammonium etc...) est une méthode d'utilisation facile, mais n'aboutit qu'à une purification très partielle des anticorps.

- Fractionnement par électrophorèse :

Cette technique est fondée sur la différence de charges électriques des molécules d'anticorps. Elle peut être pratiquée en veine liquide, mais elle n'aboutit qu'à une séparation incomplète. Par contre, celle pratiquée sur support (électrophorèse de zone) aboutit à une séparation complète.
Le support utilisé peut être de l'amidon ou de la cellulose.

- Fractionnement par ultracentrifugation :

L'ultracentrifugation est basée sur le principe de la sédimentation des protéines selon leur poids moléculaire. Les protéines sédimentent d'autant mieux que leur poids moléculaire est plus élevé. Cette technique peut être effectuée sur gradient de densité de saccharose et permet de séparer les immunoglobulines en fractions 7 S, 19 S etc...

- Fractionnement par chromatographie :

*La chromatographie en échangeurs d'ions s'est avérée une méthode générale de séparation des protéines selon leur charge ionique d'un très haut intérêt. Les échangeurs d'ions sont des polymères insolubles porteurs de charges positives ou négatives. On emploie généralement des celluloses modifiées : diéthylaminoéthylcellulose (DEAE-cellulose) comme échangeur d'anions et le carboxyméthyl-cellulose comme échangeurs de cations.

*L'emploi de colonnes de gel de dextrane (Sephadex) permet, par tamisage moléculaire, de séparer les protéines suivant leur taille moléculaire. Lors du passage sur la colonne, les molécules protéiniques migrent selon leur taille, à l'intérieur ou à l'extérieur des grains de gel, de cette façon les molécules qui pénètrent à l'intérieur des grains se trouvent retardées vis-à-vis de celles de plus grande taille qui n'y pénètrent pas. Il existe plusieurs variétés de Sephadex qui varient par leur degré de porosité, ce qui permet de séparer les protéines d'après leur poids moléculaire.
L'emploi de gel de dextrane s'est révélé une technique très intéressante pour séparer les anticorps d'après leur taille.

b - Méthodes immunochimiques :

Ces techniques de fractionnement se caractérisent par leur spécificité et mettent à profit, non pas les caractéristiques physico-chimiques des immunoglobulines,

mais leur pouvoir de liaison avec l'antigène spécifique ou un antisérum spécifique. Les méthodes les plus employées sont celle où l'antigène est rendu insoluble par un procédé biochimique : par exemple, simple polymérisation de cet antigène par des substances qui jettent des ponts covalents d'une molécule protéique à l'autre (exemple : le glutaraldéhyde), ce qui aboutit à l'insolubilisation de l'antigène. On peut encore fixer l'antigène sur un support insoluble, tel que la poudre de cellulose ; ceci se fait par des liaisons covalentes grâce à une grande variété de réactifs. L'immunsérum est mis en contact avec l'antigène insoluble encore dénommé immunoadsorbant ; les anticorps s'y fixent. Le complexe spécifique, une fois précipité, est soigneusement lavé, afin d'éliminer toute trace de protéines contaminantes.
Divers procédés de dissociation sont utilisés : action d'un acide ou d'une base, etc... Ces procédés aboutissent au détachement des anticorps du support insoluble, alors que l'antigène y reste fixé. Il est alors facile de les séparer sur colonne ou par centrifugation.
Ces méthodes permettent de préparer avec des difficultés et des rendements variables (parfois proche de 100 %), des immunoglobulines possédant une fonction anticorps assez homogène et constituent de ce fait un grand progrès.

Il faut bien souligner que ces techniques d'immunoadsorption avec l'antigène insolubilisé, puis élution des anticorps adsorbés, ne sont recommandables que si l'on effectue l'élution dans des conditions où les anticorps ne se dénaturent pas, événement assez fréquent avec les IgE.

Les critiques qu'on peut faire à ces méthodes de fractionnement et de purification spécifique, c'est l'obtention d'un échantillon de molécules d'anticorps qui ne représentent pas fidèlement les anticorps sériques, pour la simple raison que tous ces fractionnements sont basés sur une sélection de certaines propriétés, et la population qui en résulte est celle qui rentre dans les critères de sélection employés. Par exemple,

en chromatographie, on garde en général le matériel constitué par un pic donné ou même la partie ascendante ou descendante de ce pic, ce qui représente une sélection. Dans les méthodes de purification spécifique, l'anticorps finalement obtenu est celui qui a pu être récupéré du complexe antigène-anticorps, ce qui implique aussi une sélection d'après son affinité pour l'antigène. De plus, les différentes manipulations nécessaires à ces techniques (concentration, dialyse, précipitation etc...) peuvent aussi déterminer par elles-mêmes des modifications dans les propriétés des anticorps, surtout dans les propriétés biologiques.

En pratique, les méthodes physicochimiques ne permettent d'obtenir que des fractions enrichies en IgE, mais jamais pures ; c'est pourquoi la plupart du temps, on combine les deux groupes de méthodes pour obtenir un échantillon assez pur. C'est ainsi que l'on peut arriver à une purification des anticorps IgE, se trouvant en très faible quantité dans le sérum, par un fractionnement très poussé d'un produit obtenu par fractionnement immunochimique et vice-versa. Il est un procédé immunochimique utilisant des antisérums spécifiques pour les contaminants, permettant d'éliminer ces contaminants, et de travailler sur un échantillon assez purifié, mais il semble que les difficultés pratiques sont considérables et les rendements faibles. Certains auteurs, en combinant ces méthodes, sont arrivés à une purification appréciable d'IgE à partir de sérums d'allergiques humains [48] ou de chiens atopiques [33]. Exemple : purification de l'IgE canine.

Très récemment, HALLIWELL [33] a procédé au fractionnement du sérum d'un chien atopique très riche en IgE. L'échantillon de sérum (200 ml) a été premièrement fractionné par précipitation en sel. La protéine qui précipite entre 33,3 % et 47,5 % de saturation en sulfate de sodium, a été équilibrée avec un tampon phosphate (à 0,035 M, pH : 8,0) et passée sur colonne de DEAE-cellulose de 4 × 60 cm.

La protéine recueillie a été concentrée par ultracentrifugation en pression négative et fractionnée en deux lots par filtration sur Sephadex G_{200} (3 colonnes de 4 × 60 cm). Sous de telles conditions, l'auteur a obtenu une séparation suffisante de la réagine à partir du pic 7S. La protéine douée d'une activité P K maximum et s'éluant immédiatement avant le début de ce pic 7S, a été mélangée et concentrée puis fractionnée en immunoélectrophorèse sur bloc de Pevikon. Cette analyse a mis en évidence dans la région γ un composant mineur de mobilité α_2, une protéine IgG_{2ab} (une sous classe d'IgG) et "l'IgE". Un fractionnement très poussé a été réalisé alors, sur bloc de Pevikon : le composant α_2 a été éliminé et la protéine de mobilité γ a été divisée en 3 fractions. Les deux premières se sont révélées contaminées par les IgG_{2ab}, mais la troisième s'est révélée électrophoriquement pure. Cette dernière fraction a été ensuite analysée en immunodiffusion radiale où elle a montré qu'elle était constituée d'une seule protéine que l'auteur a utilisée pour ses recherches tout en la considérant comme une fraction réaginique pure.

III. - CARACTERISATION

La caractérisation de la réagine a surtout été basée sur des critères physicochimiques et antigéniques. Dans les premiers travaux, on a surtout caractérisé cette immunoglobuline à travers les étapes de purification en utilisant la conservation de l'activité réaginique (ou activité P K) dans telle ou telle fraction. En effet, l'analyse des caractéristiques physicochimiques et biologiques de la réagine canine a montré l'existence d'une similitude entre tous les paramètres des deux réagines, humaine et canine. Comme pour la réagine humaine, l'activité réaginique de l'anticorps réaginique canin a été localisée dans la portion ascendante du pic II des préparations chromatographiques [104]. L'analyse comparative des anticorps réaginiques dans les deux espèces a révélé que ces deux immunoglobulines possèdent la même mobilité électrophorétique,

le même coefficient de sédimentation, et qu'elles étaient toutes les deux sensibles à la chaleur, à la réduction et à l'alkylation [117], les deux anticorps restent fixés aux sites dermiques sensibilisés passivement, pendant une durée assez longue. Par la suite, des études comparatives concernant la réagine chez les trois espèces : homme, singe et chien [104], ou celle produite spontanément ou artificiellement (anti DNP) chez des chiens atopiques, et celle de l'homme [125] ont confirmé l'existence de telles similitudes entre les caractéristiques physicochimiques et biologiques entre les réagines des trois espèces.

Très récemment, HALLIWELL et coll. ont effectué la caractérisation immunochimique définitive de la réagine canine en établissant l'homologie entre la réagine de l'homme et celle du chien [35]. Cette caractérisation a été réalisée après l'établissement de l'existence d'une part, d'une homologie entre les caractéristiques physicochimiques, et d'autre part, de réactions croisées (révélées par la diminution de l'activité P K par l'action de sérums spécifiques anti-IgE) entre les réagines des deux espèces. Ainsi, il a été établi que la réagine canine est associée à une nouvelle classe d'immunoglobuline désignée IgE, analogue à l'IgE humaine dont les propriétés physicochimiques et biologiques sont bien connues actuellement.

B. - PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

I. - LES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

En électrophorèse de zone sur bloc d'amidon, la réagine canine migre dans la région γ_1 rapide (β lente) [103] [125]. La centrifugation de zone en gradient de saccharose montre que cette immunoglobuline a une constante de sédimentation de 8-9 S [33] [117]. Elle est thermolabile (détruite à 56°C) et sensible aux traitements réducteurs et alkylants.

La détermination des autres caractéristiques physicochimiques ne pouvait être faite, ni pour la

réagine humaine, ni pour celle du chien en raison de l'existence de cette immunoglobuline en très faibles concentrations dans les sérums. Mais l'existence de la protéine myélomateuse chez l'homme a permis de déterminer quelques unes de ces caractéristiques, d'autant plus qu'il est vraisemblable que cette protéine possède les mêmes caractéristiques physicochimiques que la protéine présente dans le sérum [13]. En outre, en raison de l'établissement d'une homologie entre l'IgE canine et l'IgE humaine, il est probable que la réagine canine possède les mêmes caractéristiques que la protéine du myélome humain.
Cette protéine a un poids moléculaire de 196 000 environ, sa constante de diffusion est de $3,17 \times 10^{-7}$ cm^2/sec.. Elle possède 11,7 % d'hydrates de carbone.

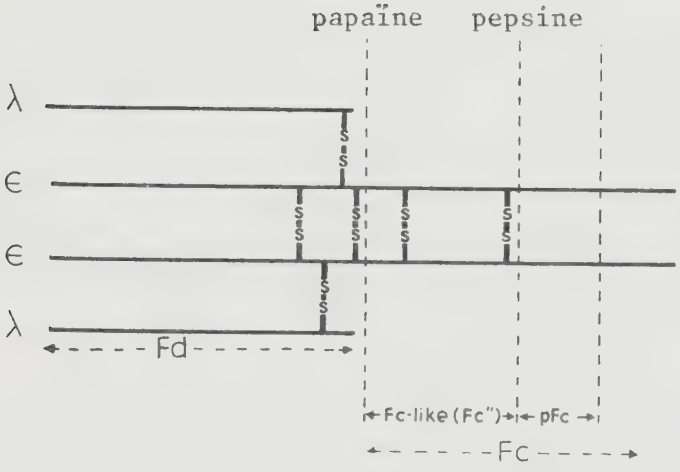
II. - STRUCTURE

Pour les mêmes raisons que pour l'étude des propriétés physicochimiques, l'étude de la structure des anticorps IgE du sérum normal s'est trouvée pendant longtemps handicapée. Les premières études structurales portant sur l'IgE de sérums d'individus humains allergiques à l'*Ambrosia* n'ont pu mettre en évidence que les différences d'ordre antigénique. En effet, ISHIZAKA et coll. [53] [54] [59], en employant la radioimmunodiffusion (utilisant des antisérums anti Fab) ont montré que cette immunoglobuline possède des chaînes légères de type K et L (k et λ) communes aux autres classes d'immunoglobulines humaines, mais elle diffère d'elles par des déterminants antigéniques spécifiques révélés par l'incapacité de précipiter avec des antisérums spécifiques des chaînes lourdes des IgG, IgA, IgM et IgD.

La découverte de la protéine myélomateuse qui se trouve à des taux très élevés (28 000 fois supérieurs au taux normal) [132] a permis de faire quelques pas dans le domaine de cette étude structurale. Ce myélome n'existe pas chez le chien et il est très rarement rencontré chez l'homme. Malgré cette rareté, des résultats ont été obtenus à partir de l'étude du myélome

de l'homme. En effet, BENNICH et JOHANSSON[10] ont fait une étude assez détaillée de la structure de cette immunoglobuline. Nous essaierons de donner un résumé de leurs travaux. Cette immunoglobuline est une glycoprotéine. Comme toutes les autres immunoglobulines, elle possède un nombre pair de chaînes polypeptidiques identiques. Elle est constituée de deux chaînes légères de type K et L (k et λ) de poids moléculaire de 22 600 environ (120 aa), et de deux chaînes lourdes spécifiques appélées chaines ε de poids moléculaire de 72 500 environ, dont 61 000 correspond à la partie acides aminés.
Les méthodes d'étude utilisées sont celles qui étaient employées pour l'étude des autres immunoglobulines. Ce sont des méthodes utilisant soit des agents réducteurs et alkylants, soit des hydrolyses enzymatiques.
Le clivage par les agents réducteurs et alkylants a révélé l'existence de 40 résidus demi-cystynil au sein de la molécule, dont 40 %, c'est-à-dire 16 résidus formant 8 liaisons disulfure, peuvent être facilement réduits par le 2 mercaptoéthanol ou le dithiothréitol. Les chaînes lourdes sont reliées aux chaînes légères par un seul pont disulfure et il existe quatre ponts disulfure entre les deux chaînes lourdes (voir schéma). Le clivage de 5 des 8 ponts disulfure avec le mercaptoéthanol (sous des conditions froides) n'altère pas significativement les propriétés antigéniques [13]. Par contre, le clivage des 3 ponts disulfure restants (dans un milieu aqueux à pH : 8) modifie les propriétés antigéniques du fragment Fc. En plus des altérations des propriétés antigéniques, la réduction entraîne des modifications de l'activité de fixation aux tissus de la molécule IgE. Il semble exister au moins 2 ponts difulfure dans la moitié de la région C terminale des chaînes ε qui sont critiques pour cette activité particulière de fixation aux tissus de la molécule IgE [134].

La structure primaire n'est pas encore totalement élucidée, on ne connaît que la séquence



ORIGINE DES FRAGMENTS OBTENUS PAR HYDROLYSE ENZYMATIQUE.

Schéma d'après BENNICH & JOHANSSON. *Vox Sang, 1970,* **19, 1.**

primaire de 21 résidus de la région amino-terminale de la chaîne lourde.
Quant à l'hydrolyse enzymatique elle permet de dégrader la molécule d'IgE en plusieurs fragments. L'attaque par la papaîne en milieu réducteur fournit deux fragments Fab et un fragment pFc. De même, l'attaque par la pepsine permet d'obtenir deux fragments : un fragment $F(ab')_2$ et un fragment Fc. Le premier porte les sites anticorps, tandis que le second est support de l'activité biologique (propriétés antigéniques et biologiques).

- Déterminants antigéniques :

L'étude des déterminants antigéniques a été faite en détail sur l'IgE myélomateuse dans le même article de BENNICH et JOHANSSON. Nous nous limiterons à donner un résumé de leurs travaux : ces déterminants antigéniques nommés D sont spécifiques aux chaînes lourdes et localisés au niveau de la portion Fc. Ils se subdivisent en deux groupes : le groupe $D_\varepsilon 1$ et le groupe $D_\varepsilon 2$; les fragments $F(ab')_2$ et Fc partagent les déterminants antigéniques $D_\varepsilon 1$ qui sont localisés dans la portion amino-acide terminale du fragment Fc. Cette partie de la chaîne lourde qui représente un glycopeptide constituée environ de 120 résidus acides aminés est caractéristique, par sa résistance à l'hydrolyse enzymatique. Un dimère présentant des liaisons covalentes (de PM = 40 000 environ), appelé Fc" ou Fc"(t)/(fragment obtenu par la trypsine) et ayant une spécificité $D_\varepsilon 1$ peut être isolé après une digestion prolongée.

L'analyse des acides aminés et les expériences de réduction indiquent que le fragment Fc" représente une portion contenant 4 résidus demi-cystynil dont deux sont intercaténaires. Au contraire, les supports de la spécificité $D_\varepsilon 2$ sont facilement clivés pour produire des fragments inactifs. Aucun fragment n'a été identifié supportant uniquement cette spécificité $D_\varepsilon 2$ à l'exception du fragment pFc (obtenu par l'action de la pepsine) qui représente un glycopeptide

lié avec des liaisons non covalentes à partir de la portion C terminale du fragment Fc.
Le fragment Fc support des deux spécificités a montré qu'il possédait une activité inhibitrice du test P K chez l'homme et du test PCA induit chez les baboins par la réagine humaine [136]. Ces tests d'inhibition ont apporté la preuve que la fixation tissulaire est supportée par le fragment Fc de la protéine native.

L'existence d'un nombre élevé de ponts disulfure servant à maintenir l'intégrité de la conformation essentielle pour la fixation tissulaire de la région Fc aux tissus a été démontrée par les expériences de réduction et de traitement thermique de l'IgE myélomateuse. Ainsi il devient de plus en plus évident que l'existence d'une telle propriété biologique particulière à l'IgE est conditionnée par une structure particulière, biologiquement active, de la région Fc de la molécule IgE.

En conclusion, nous retenons que la structure de l'IgE est loin d'être encore totalement élucidée. Mais on retiendra l'importance du fragment Fc qui est le support d'une activité biologique bien particulière à cette immunoglobuline et dont la structure conditionne les propriétés biologiques et antigéniques de la molécule IgE.

III. - PROPRIETES BIOLOGIQUES

Les anticorps réaginiques se caractérisent par deux propriétés biologiques fondamentales :

- Ils ne fixent pas le complément ;
- Ils se fixent aux tissus homologues.

1) Fixation tissulaire :

Cette dernière propriété se traduit sur le plan pratique par la sensibilisation des tissus qui sont impliqués dans l'hypersensibilité réaginique. Cette sensibilisation tissulaire n'est pas uniquement l'apanage des anticorps de type IgE, mais elle existe dans le cas de sensibilisation de tissus hétérologues qui met en

jeu un autre type d'anticorps. Mais il faut bien remarquer que dans les deux cas, cette fixation ne se fait pas par un site anticorps. Il s'agit ici d'un phénomène bien particulier et différent d'une réaction antigène-anticorps. Comme nous venons de le mentionner, il s'agit d'une fixation par la portion Fc de la molécule IgE dont l'activité biologique est sous la dépendance d'une structure bien particulière.

Dans un premier temps, nous aborderons le phénomène de la fixation aux tissus homologues, puis nous terminerons par l'étude succincte du phénomène de sensibilisation hétérologue.

a -Fixation aux tissus homologues :

La fixation tissulaire est l'une des propriétés biologiques qui différencie l'IgE des autres types d'anticorps. Elle est mise en évidence par les différents essais de sensibilisation passive de tissus homologues tels que le test P K, et le test P C A chez le singe, etc... Le transfert passif de sérums d'individus allergiques à des individus normaux de la même espèce se traduit par la sensibilisation des sites cutanés d'injection du sérum, qui persiste assez longtemps. La constatation, de ce fait, a laissé soupçonner l'existence d'une affinité particulière de la réagine pour les tissus. Les essais de sensibilisation des tissus humains ou de singe (car le singe est réceptif à la réagine humaine) effectués *in vitro* [30] par la réagine humaine, les expériences d'anaphylaxie cutanée passive de type réversible [50] et les expériences d'inhibition des tests P K (chez l'homme) [59] [135] [136] ou P C A chez les baboins, par la protéine myélomateuse entière, ou par ses fragments obtenus après hydrolyses enzymatiques, ont confirmé l'existence d'une telle propriété. En outre, l'application des techniques modernes d'immunofluorescence permettant la localisation des sites cutanés de fixation de l'IgE a apporté la dernière preuve confirmant l'hypothèse d'une telle fixation aux tissus.

Chez l'homme, il a été démontré que l'IgE se fixe sur des mastocytes et des basophiles. Dans le cas du chien, les mêmes techniques ont permis de montrer que les sites de fixation de cette immunoglobuline sont des mastocytes [33].
La dose minimum de l'anticorps sensibilisant nécessaire pour donner une réaction positive au test P K chez l'homme a été estimée par l'activité de couplage de l'anticorps IgE à l'antigène. Par comparaison avec l'activité de couplage des IgG de lapin à l'antigène, cette dose a été évaluée à 2×10^{-6}µg N [55].

Quant au mécanisme intime de la sensibilisation, il n'est pas encore totalement élucidé. Tout ce que l'on sait, c'est que la molécule IgE se fixe par sa région Fc, dont la structure est particulière, aux sites cellulaires de fixation.
Similaire au phénomène de la fixation aux tissus homologues, le phénomène de la fixation hétérologue existant chez les individus d'espèces différentes, a été pendant longtemps étudié pour l'explication des mécanismes de l'anaphylaxie, mais depuis que l'on s'est aperçu qu'il était induit par des anticorps différents de l'IgE, ce phénomène a perdu de son importance.

b - Fixation aux tissus hétérologues :

Le transfert passif de sérums d'une espèce à une autre espèce animale, de la même manière que le transfert passif de sérums réaginiques d'un individu allergique à un autre individu normal de la même espèce, peut provoquer des réactions anaphylactiques similaires à celles provoquées par la réagine. Ce phénomène de la sensibilité hétérologue était à la base de tous les tests hétérologues pratiqués jusque il y a une dizaine d'années pour l'étude de la réaction anaphylactique. Il est basé sur la fixation des anticorps humoraux aux tissus, mais dont la nature est tout à fait différente de celle de l'IgE, puisque cette fixation tissulaire met en jeu des anticorps de type IgG et que, par conséquent, son étude ne présente aucun intérêt pour l'étude

de l'IgE en soi. Pour certains auteurs, ce phénomène n'est en réalité qu'un artéfact expérimental, sans aucune signification physiologique [13]. Mais il n'en demeure pas moins qu'il peut être toujours utilisé pour comprendre les mécanismes généraux de la fixation d'une immunoglobuline sur la cellule cible, d'autant plus que cette fixation hétérologue paraît s'effectuer de la même manière que la fixation tissulaire en système homologue.

Aussi bien dans le cas d'une sensibilisation homologue que dans celui d'une sensibilisation hétérologue, le résultat est le même. Du moment que l'anticorps IgE est fixé par la cellule cible, celui-ci devient actif et à l'occasion d'un contact avec l'antigène spécifique on assiste au déferlement d'une cascade de réactions aboutissant aux désordres pathologiques que nous allons traiter ci-dessous.

2) Déclenchement de la réaction anaphylactique :

L'interaction entre la molécule anticorps IgE fixée sur la cellule cible et l'allergène spécifique se traduit sur le plan clinique par des manifestations pathologiques dont la sévérité est dépendante de l'extension du processus anaphylactique.

a - Les différents types de réactions anaphylactiques :

En général, les réactions anaphylactiques se divisent en deux groupes de manifestations. Quand le processus anaphylactique atteint tout un organisme entier, on parle de choc anaphylactique, par contre, quand il est de moindre gravité et limité à certains organes, on parle de manifestations atopiques. Il est à rappeler que dans cette partie, notre étude se limitera à l'étude du tableau clinique de ces manifestations anaphylactiques.

- Le choc anaphylactique :

Le chien est considéré comme l'animal historique chez qui la première description des signes cliniques

du grand choc a été faite par RICHET et PORTIER (1902). Dans les formes graves de cet accident anaphylactique, la symptomatologie est qualifiée de monotone dont l'évolution est très rapide. On constate tout d'abord une phase d'excitation caractérisée par la sommation de toutes les contractions des différents muscles lisses et des phénomènes cardiovasculaires. Au cours de cette phase, on peut observer une angoisse respiratoire, de la toux, des éternuements, une tachycardie. Parfois, des troubles cutanés (prurit, urticaire etc...) peuvent être observés, mais le plus souvent les troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhée sanguinolente) dominent le tableau clinique. Ensuite, survient la phase du coma où l'animal est étendu sur le sol dans un état de collapsus cardiovasculaire. L'animal est en hypothermie et la chute de la pression artérielle est considérable.
L'évolution est très rapide, dans certains cas l'animal se rétablit en moins de 5 minutes ; dans d'autres, l'issue est fatale.
Parfois, il existe des formes légères où le prurit, signe essentiel, est féroce, accompagné d'éternuements fugaces et l'on observe par la suite le rétablissement de l'animal.

- L'atopie :

Chez le chien, cette maladie se caractérise essentiellement par une forme dermatologique avec des manifestations éruptives, où le prurit est le facteur cardinal. Ce prurit intéresse souvent la face, les membres, l'aisselle et l'abdomen. Parfois, ce prurit est discret si aucune manifestation éruptive ne se produit. Dans certains cas, on peut assister à une généralisation de ces manifestations qui aboutissent très rarement à la mort de l'animal.
L'évolution de la maladie est chronique et l'on peut observer quelquefois une variation de ces troubles dermatologiques, à la suite d'auto-traumatismes qui sont le résultat du grattage.
Bien que la détresse respiratoire puisse être provoquée expérimentalement chez le chien, elle ne paraît pas être possible dans les conditions naturelles [2] [101].

Plusieurs auteurs ont fait observer que cette maladie du chien simule étroitement celle de l'homme ; observation assez surprenante chez un animal qui est le seul parmi les non primates à avoir une telle similitude. Ces auteurs pensent que cet animal offre spécialement un sujet pleinement utilisable pour l'étude de cette maladie au laboratoire [34] [35] [124].

b - Le mécanisme d'action :

La compréhension du mécanisme d'action est d'un grand intérêt sur le plan pratique, puisqu'elle permet de trouver les moyens nécessaires pour juguler et contrôler les manifestations allergiques qui deviennent de plus en plus préoccupantes, surtout en médecine humaine.

De grands progrès dans la compréhension du phénomène de l'anaphylaxie ont pu être réalisés à partir de plusieurs lignes de recherches qui ont été suivies depuis il y a quelques années seulement. L'isolement et la caractérisation de l'IgE, la purification et la caractérisation de plusieurs allergènes importants [69] [70] et le développement des méthodes d'étude du mécanisme d'action effectuées aussi bien *in vivo* (P C A chez les baboins) qu'*in vitro* (techniques de sensibilisation passive des tissus humains ou cellules isolées) ont contribué à l'élucidation d'un grand nombre de points de ce mécanisme d'action. En outre, le développement des techniques indirectes (spectrophotométrie etc...) de mesure des substances libérées lors de la réaction anaphylactique et permettant l'étude "in situ" de ce phénomène biologique, a apporté beaucoup de précisions sur la nature de ce mécanisme. Il est bien connu actuellement que la réaction anaphylactique se déroule en deux étapes successives :

- La fixation tissulaire :

Nous rappelons que cette propriété est une propriété fondamentale des anticorps IgE et dépend de la structure biologiquement active du fragment Fc de la molécule IgE. Cette molécule IgE se fixe par sa région

Fc aux cellules cibles, tout en laissant libre les régions Fab qui sont prêtes à une éventuelle combinaison avec l'allergène spécifique.

- La réaction antigène-anticorps (Ag-Ac) :

Classiquement, tous les travaux publiés, souvent réalisés *in vitro*, supposent que le point de départ des réactions anaphylactiques est une réaction Ag-Ac au contact de cellules sensibilisées. Mais un récent travail de RICHARDSON et coll. [115] peut faire douter de la généralité de ce point de départ *in vivo*. Ces auteurs réalisaient des réactions anaphylactiques par voie aérienne chez des cobayes préalablement sensibilisés à la peroxydase de Raifort.
Recherchant ensuite au microscope électronique, l'antigène dans le poumon des cobayes sacrifiés, ils ont constaté que cet antigène ne pénètre pas à travers la couche épithéliale. Ils font observer eux-mêmes que ces résultats ne sont pas univoques, mais après les avoir discutés, ils pensent que le site primaire de l'action Ag-Ac se trouve au niveau des cellules épithéliales ; l'action des mastocytes situés derrière la membrane basale se fait secondairement par un mécanisme qui reste à préciser.

Il n'en reste pas moins, qu'en l'état actuel des travaux, nous allons nous intéresser au schéma classique.
Les allergènes spécifiques libres pénétrant dans l'organisme par les différentes voies, vont être véhiculés jusqu'aux cellules cibles pour se combiner aux anticorps déjà fixés sur ces cellules. Cette rencontre constitue l'étape initiale d'une cascade d'événements qui se traduisent par des modifications structurales aboutissant à la formation de sites actifs sur les molécules Ac dont l'interaction avec les sites de la membrane cellulaire s'exprime par une libération des médiateurs chimiques responsables de tous les désordres pathologiques qui s'ensuivent. Tout d'abord, nous commencerons par la description des phénomènes qui se

déroulent depuis cette interaction entre Ag-Ac jusqu'à la dégranulation des mastocytes, puis nous terminerons par l'étude des rôles des substances résultant de cette dégranulation dans la génèse des manisfestations cliniques observées lors de la réaction anaphylactique.

• Les sites d'activation :

L'interaction entre les molécules d'antigènes et celles d'anticorps aboutit à la formation de complexes Ag-Ac. Dans le cas de la réaction anaphylactique, qu'il s'agisse de système homologue ou hétérologue, il a été montré que les complexes solubles préformés, à réactivité cutanée, capables d'induire une réaction P K chez l'homme ou une réaction P C A chez le singe, doivent contenir au moins des combinaisons Ag_3-Ac_2 [46] [49] [130]. Cette hypothèse découle de l'utilisation de molécules IgE monomériques et des molécules agrégées spécifiquement ou non. En effet, des complexes Ag_2-Ac se montraient dépourvus de toute réactivité cutanée, tandis que les complexes Ag_3-Ac_2 ont été capables d'induire des réactions P K et P C A. Les expériences de l'anaphylaxie cutanée passive de type réversible décrites par ISHIZAKA [56] ont pu confirmer cette hypothèse [51].
La nécessité d'une telle configuration explique pourquoi les antigènes monovalents ne sont pas capables de provoquer des réactions anaphylactiques. Elle explique également que, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, un large excès d'antigène inhibe les réactions anaphylactiques.

Pour expliquer cette stoechiométrie, STANWORTH a émis une hypothèse selon laquelle la combinaison entre les molécules d'antigène et celles d'anticorps se fait d'une manière particulière qui aboutit au déploiement des molécules anticorps et à des modifications de la configuration de celles-ci. Ce déploiement et ces modifications de la configuration découvrent des sites actifs appelés sites d'activation qui étaient auparavant cachés.

L'existence de sites d'activation a été rapportée pour les IgG lors de l'étude de la sensibilisation hétérologue chez le cobaye. Aussi bien la réaction Ag-Ac que les traitements de dénaturation non spécifique de ces anticorps induisent la formation de nouveaux déterminants antigéniques et de nouvelles activités biologiques [37] [38]. Les mêmes observations ont été faites plus tard dans le cas des IgE [75].

. *Démasquage des sites d'activation :*

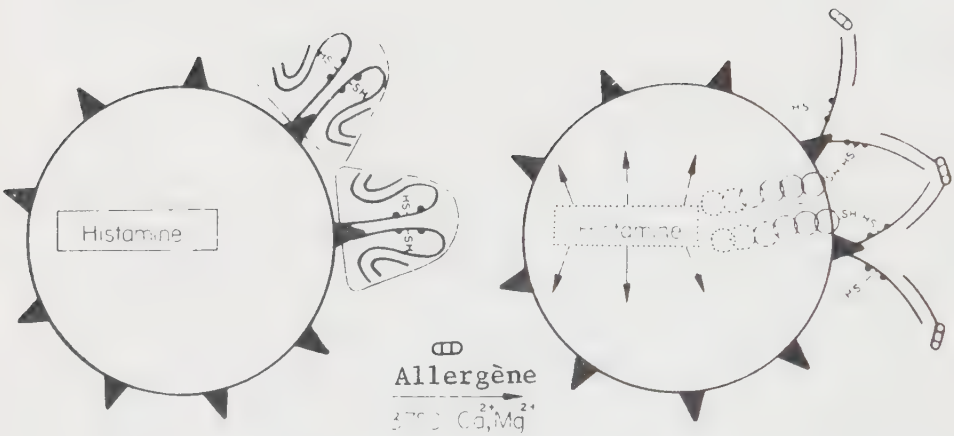
La molécule d'IgE fixée sur la cellule par sa région Fc a été représentée repliée sur elle-même (voir schéma). Le contact entre une molécule d'antigène et deux molécules d'anticorps se fait par une liaison particulière appelée "cross-linking" qui se déroule en dehors de toute réaction énergétique. Cette combinaison entraîne des modifications allostériques au sein de la molécule d'IgE qui se concrétisent par le déploiement de la molécule anticorps permettant ainsi l'exposition de sites actifs -qui étaient cachés- dont l'action va s'exercer sur les sites récepteurs de la membrane cellulaire.
La nature de ces sites d'activation est encore inconnue. Mais on pense qu'ils sont probablement de nature enzymatique [130].

• Nature de l'action des sites d'activation :

Le mécanisme intime de l'action des sites d'activation sur les récepteurs membranaires est encore mal connu. Deux hypothèses ont été avancées pour l'expliquer :

. *Théorie de l'attaque physique :*

Cette hypothèse est fondée sur l'action d'un effet cisaillant purement physique qui résulterait des modifications allostériques transmises à la membrane cellulaire après la réaction Ag-Ac. Mais il devient de plus en plus évident que le mode d'action de ces sites est autrement.



SCHEMA DU MECANISME D'ACTION DE LA LIBERATION DE L'HISTAMINE. Reproduit d'après STANWORTH. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1969, **62**, *917*.

Théorie enzymatique :

Cette théorie repose sur le principe de l'activation d'un site enzymatique à la suite de la réaction Ag-Ac. C'est ainsi que STANWORTH [131] a rapporté dans une publication qu'il peut s'agir de :

- l'activation d'une phospholipase responsable de l'hydrolyse des phospholipides membranaires.
- l'activation d'une estérase (de la même façon que pour les réactions cytolytiques dues au complément).
- la stimulation d'un système d'adénylcyclase qui se trouve à la surface interne des membranes cellulaires et qui catalyse l'A T P pour donner de l'A M P.

Cette théorie paraît beaucoup plus plausible, puisqu'il a été montré que le processus de la libération de l'histamine se déroule en plusieurs étapes nécessitant de l'énergie, des conditions précises de pH et de température, et la présence d'ions K et Mg.

• Effets de l'action des sites d'activation :

Effet cytolytique :

L'effet cytolytique est l'apanage d'anticorps fixant le complément (type IgG). Dans une réaction Ag-Ac dépendante du complément, les anticorps mis en cause réagissent primitivement par leurs régions Fab dont on sait qu'elles supportent les déterminants antigéniques dirigés contre des antigènes membranaires, puis laissent leur région Fc libre, laquelle réagira avec le système du complément pour entraîner la lyse de la cellule.
Dans le cas des anticorps IgE, cette possibilité a été exclue depuis que l'on a montré d'une part, que ces anticorps réagissent primitivement par leur région Fc responsable de la fixation aux tissus, d'autre part, que ces anticorps ne fixent pas le complément.

Effet non cytolytique :

La sécrétion immunologique des médiateurs chimiques sous l'effet des anticorps IgE apparaît s'effectuer

dans des conditions modérées et sélectives, en comparaison avec celle obtenue par une réaction cytolytique, qui est un phénomène drastique. STANWORTH pense que cette sécrétion est un processus actif qui nécessite une chaîne de réactions énergétiques [130].

Les arguments en faveur de cette hypothèse découlent de diverses observations. En premier lieu figure la nécessité d'utiliser des cellules vivantes, et le fait que ces cellules (les mastocytes par exemple) demeurent vivantes après la décharge d'histamine ; après un certain délai, elles se rechargent et peuvent à nouveau produire des médiateurs. En second lieu, on observe que la sécrétion des médiateurs dépend des conditions de milieu : l'abaissement de la température ou l'élimination des cations divalents l'interrompent à un stade précoce ; inversement, la restauration des conditions optimum relance la sécrétion [98]. Troisièmement, on retiendra que les inhibiteurs du métabolisme cellulaire bloquent *in vitro* le processus de la sécrétion d'histamine. Quatrièmement enfin, il faut remarquer le rôle régulateur du système A M P cyclique dans la libération d'histamine. Les facteurs qui élèvent le taux intracellulaire d'A M P cyclique (stimulants β adrénergiques en activant l'adénylcyclase, théophyline en inhibant la phosphodiestérase) inhibent la libération d'histamine [76]. Ces constatations ont conduit BECKER et HENSON [6] à établir un parallélisme étroit entre la libération d'histamine et les sécrétions hormonales qui repose de façon nouvelle le rôle des anticorps anaphylactiques.
Toutes ces observations, malgré qu'elles soient faites lors de l'étude du mécanisme d'action *in vitro*, semblent plaider en faveur de cette théorie enzymatique dont les différentes réactions culminent dans le processus de la libération de l'histamine et des autres médiateurs chimiques.

. Effets des médiateurs chimiques :

Le dernier stade de la réaction Ag-Ac se caractérise par la libération d'un certain nombre de substances pharmacologiquement actives. Ces substances

sont à l'origine de tous les désordres pathologiques occasionnés lors d'une réaction anaphylactique. Parmi ces substances, on connaît :

L'histamine :

Elle dérive de la décarboxylation de l'histidine et se trouve dans divers tissus de l'organisme. Les basophiles et les mastocytes, les plaquettes sanguines chez le lapin, sont riches en cette substance. Son action pharmacodynamique se caractérise par une dilatation des artérioles, une augmentation de la perméabilité capillaire, et une contraction de tous les muscles lisses se trouvant au niveau des bronchioles, des tractus gastro-intestinal et génital. La sensibilité à cette amine vasoactive varie considérablement d'une espèce à l'autre (le rat se montre résistant à cette substance).
Chez le chien, cette substance joue un grand rôle dans le cas du choc anaphylactique. Par contre, son incidence est très discutée dans le cas de la maladie atopique.

La sérotonine :

La sérotonine ou 5hydroxytryptamine dérive du tryptophane et se trouve en grande quantité au niveau des plaquettes sanguines, et les cellules argentaffines du tractus gastro-intestinal. Elle augmente le tonus de ce tractus gastro-intestinal et peut être un broncho-stricteur chez certaines espèces.

La S R S - A (Slow Reacting Substance-A) :

Il existe 3 types de R S R dont la S R S - A présente dans l'anaphylaxie.
Le poumon est très riche en cette substance. Son action pharmacodynamique se traduit par une lente contraction des muscles lisses de l'iléum du cobaye d'où sa dénomination actuelle. Il semble qu'elle joue un rôle assez important dans l'asthme chez l'homme.

Les bradykinines :

Elles dérivent de la dégradation des α globulines par les enzymes protéolytiques. Elles entraînent une lente contraction des muscles lisses des bronchioles, de l'intestin et de l'utérus, mais elles ont un effet relaxant sur les vaisseaux sanguins en entraînant une vasodilatation de ceux-ci et une hypotension.

Les enzymes protéolytiques :

Ces substances seraient sécrétées intradermiquement lors de beaucoup de conditions pathologiques, telles que les infections bactériennes et les mycoses (champignons). De même, il a été démontré que ces substances sont sécrétées à l'intérieur de la cellule au cours de la réaction Ag-Ac [153]. Elles sont douées d'une activité pruritogénique. Du fait que les antihistaminiques sont inefficaces dans le traitement de la maladie atopique chez le chien, il est très probable que la pathogénie de cette maladie, où le prurit est toujours présent dans cette espèce, relève de l'action de ces substances, et par conséquent, l'histamine ne jouerait qu'un rôle secondaire dans l'hypersensibilité réaginique du chien.

-

-o-

-

CHAPITRE II
PHYSIOLOGIE DES IgE

A.- SYNTHÈSE DES IgE

I. - SITE DE SYNTHESE

La caractérisation et l'identification des sites de synthèse des IgE revêt un intérêt particulier. Elle permet de bien orienter les recherches, surtout chez les animaux de laboratoire pour l'élucidation du mécanisme de cette synthèse, d'autant plus qu'il existe une homologie entre les IgE des différentes espèces.

Depuis que le concept d'immunoglobuline a été formulé pour les anticorps réaginiques, et après la caractérisation de ces anticorps et leur identification en une nouvelle classe d'immunoglobuline, il était devenu logique de présumer que ces immunoglobulines étaient produites d'une façon similaire à celles des autres classes d'immunoglobulines. Ainsi l'étude de la localisation de ces sites a été entreprise. Cette étude a été facilitée par l'emploi de sérums spécifiques anti-IgE dont l'utilisation a permis la caractérisation de ces sites par la technique d'immunofluorescence. TADA et ISHIZAKA, en 1970, ont pour la première fois essayé d'établir la distribution de ces sites chez l'homme et le singe uniquement [145]. Les conclusions tirées de cette étude ont montré que ces sites se localisent au niveau du système lymphoïde.

Distribution des sites de synthèse :

La technique d'immunofluorescence a mis en évidence l'existence d'une fluorescence (anti-IgE fluorescents) au niveau des plasmocytes et des centres germinatifs de divers tissus lymphoïdes. Ces sites sont prédominants surtout au niveau des tractus gastro-intestinal et respiratoire, et dans les ganglions régionaux (bronchiques et péritonéaux) ; par contre, ils se trouvent en petit nombre au niveau des ganglions sous-cutanés, et la rate.

Au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, les plasmocytes sont abondants dans la "lamina propria" et plus précisément autour des cryptes de Lieberkühn. La distribution de ces plasmocytes dans le tractus respiratoire est très variée. Au niveau de la muqueuse nasale, on les trouve sous les cellules épithéliales. Par contre, au niveau de la muqueuse bronchique et trachéale, ces cellules sont localisées autour des glandes séromuqueuses. Lors d'infections récurrentes, ces sites peuvent être présents dans les amygdales et les formations adénoïdes. Parfois, ils sont localisés autour des lésions parasitaires siégeant au niveau des poumons, comme c'est le cas chez le singe [58]. Par ailleurs, on a pu observer que les polypes nasaux d'individus atopiques étaient très riches en plasmocytes à IgE [145].

Chez les individus normaux, les auteurs n'ont pu observer la présence de ces sites, ni dans la moelle osseuse, ni dans les lésions pulmonaires. Par contre, ils ont pu constater l'existence de lymphocytes de petite et moyenne taille fluorescents.

L'étude comparative des plasmocytes à IgE et ceux à IgA a montré que la distribution est la même dans les deux cas, mais l'emploi de la technique de contre-marquage a révélé que les deux types de cellules sont différents. Il en était de même pour leur distribution dans les différents tissus : le nombre des plasmocytes à IgE dans l'estomac a été estimé à 3 - 4 % du nombre des plasmocytes à IgA. Ces derniers à eux seuls représentent 90 % du nombre total des plasmocytes.

En présence d'une telle distribution bien particulière et n'intéressant que les tissus les plus fréquemment exposés à des aggressions allergéniques, les auteurs ont été amenés à penser à une production locale des anticorps IgE. Par la suite, cette hypothèse a été confirmée par un certain nombre d'observations, telles que l'absence de corrélation entre les concentrations sériques d'IgE et

la réactivité cutanée, l'existence de concentrations colostrales d'IgE très élevées (20 fois supérieures à la concentration sérique normale) [13] et la richesse des polypes nasaux, des liquides de lavements des cavités nasales et des crachats d'individus atopiques en IgE. De même, il semble y avoir une production locale d'IgE au niveau du tractus urinaire [150]. Chez le chien, cette distribution n'a pas encore été étudiée, mais il est probable qu'elle puisse être semblable à celle observée chez l'homme et le singe, vu la similitude qui existe surtout entre l'homme et le chien, en ce qui concerne les maladies atopiques.

II. - MECANISME DE SYNTHESE

Ce mécanisme n'a fait actuellement l'objet d'aucune étude, d'une part pour des raisons techniques -la production d'IgE est toujours quantitativement très faible et met en jeu un petit nombre de cellules- d'autre part, parce que les efforts ont surtout porté sur la compréhension des facteurs qui règlent la synthèse. Il est vraisemblable que les IgE sont élaborées par les mêmes mécanismes généraux qui président à la synthèse des autres classes d'immunoglobulines.

III. - LES FACTEURS DE LA SYNTHESE

La connaissance des facteurs de la synthèse des IgE est d'une grande importance pour la compréhension du phénomène de l'hypersensibilité immédiate de type réaginique dont le but essentiel est la recherche de moyens de contrôle de ces manifestations allergiques. L'utilisation d'animaux de laboratoire comme modèles d'étude, a permis d'élucider l'incidence de certains facteurs sur cette synthèse. Un certain nombre de travaux a été fait chez le rat et le lapin, ce qui a permis d'éclaircir le rôle de certains facteurs tenant surtout à l'élément allergénique. D'autres études basées surtout sur les observations cliniques ont apporté certaines précisions sur les facteurs tenant au rôle du terrain. Parmi ces études, certaines ont été effectuées aussi bien chez l'homme que chez le chien.

Tout d'abord, nous essaierons d'étudier le rôle de certains facteurs tenant à l'allergène, ensuite nous terminerons par l'étude de ceux qui tiennent au terrain.

1) Facteurs tenant à l'allergène :

L'étude de ces facteurs a été faite surtout chez le lapin et le rat où il s'est avéré que la nature, la dose, l'effet adjuvant et la voie d'administration paraissent jouer un rôle assez important dans la synthèse de ces anticorps.

a - Origine :

Les sources des matériels allergéniques sont très variées. Ils peuvent être d'origine animale, végétale, chimique ou microbienne etc... Les allergènes les plus fréquemment rencontrés chez le chien sont d'origine végétale ou parasitaire. De nombreux auteurs ont pu décrire des maladies atopiques spontanées surtout aux allergènes des pollens d'*Ambrosia* (plante très abondante aux U. S. A.). Par contre, en Europe on rencontre surtout des allergies aux pollens de graminées et d'arbres divers.

Chez l'homme, on connaît des allergies d'origine très variée. Les plus fréquentes sont dues à des allergènes de graminées, de poils et squames d'animaux, de poussière de maison etc... c'est-à-dire celles qui sont dues à des pneumo-allergènes.

b - La dose :

Les effets de la dose sur la synthèse des IgE paraissent d'une grande importance. Les résultats des études effectuées chez le lapin ont montré que de fortes doses ou de très faibles doses d'allergène peuvent entraîner une augmentation de la production des anticorps autres que les IgE [139]. L'effet de la dose conditionne en une certaine manière, la réponse réaginique primaire dans cette espèce. Il semble qu'il existe une dose optimum qui oriente la production d'anticorps IgE. L'effet absolu de la dose reste

encore obscur, mais la nature de la réponse réaginique dépend aussi bien de ce facteur que d'autres paramètres tenant à l'allergène.

c - L'état physique :

L'immunisation avec des antigènes sous certaines formes, est plus efficace pour la synthèse des IgM, qu'avec des antigènes sous formes solubles [151]. Dans le cas des réagines, l'immunisation de lapin avec la γ globuline bovine (G G B) polymérisée, administrée en forte dose, donne des résultats beaucoup plus intéressants qu'avec la forme monomérique ; par contre, l'immunogénicité de cette substance se trouve très diminuée si la même substance est utilisée à faible dose [139].

d - Effet des répétitions :

Cet effet est bien illustré par les observations faites lors de l'étude des variations des taux, selon les saisons. Chez les asthmatiques, on a pu constater que ces taux sont très élevés lors de la saison de pollinisation ; par contre, ces taux déclinent pendant la saison d'hiver [64] [73].
Cet effet de répétition est vraisemblablement lié à un effet de sommation des doses qui est très bien connu. En effet, les stimulations allergéniques répétées entraînent une augmentation des taux d'IgE, aussi bien chez le chien que chez le lapin [139].

e - Effet adjuvant :

Le mode d'immunisation avec un antigène incorporé à un adjuvant se montre supérieur aux autres modes d'immunisation, dans l'induction d'une réponse réaginique. Cependant, cet effet adjuvant dépend aussi bien de la nature, de la dose de la substance adjuvante que du moment de son administration. Chez la souris, l'hydroxyde d'aluminium paraît donner de meilleurs résultats [111]. De même, chez le rat, le germe *Bordetella pertussis* favorise sélectivement la synthèse des anticorps IgE [156]. Parmi les lipopolysaccharides (L P S) bactériens, ceux de *Salmonella typhosa*

se sont avérés plus efficaces que ceux d'*Escherichia coli* ou B. *pertussis*, pour induire une production préférentielle d'IgE chez le cobaye [107]. Dans le cas des haptènes, la protéine support joue un grand rôle [144].
La dose de l'adjuvant de la même manière que sa nature, conditionne la production préférentielle d'IgE. Il semble qu'il existe une relation quantitative entre l'antigène et l'adjuvant : de très faibles doses d'antigènes adjuvées par les L P S favorisent la production préférentielle d'IgE. Par contre, de très fortes doses du même antigène adjuvé favorisent la synthèse des IgG_1 chez le cobaye [107]. Chez le même animal, l'administration simultanée de l'antigène et de l'adjuvant oriente la synthèse vers une production préférentielle d'IgE, tandis que l'administration de l'antigène 24 heures après celle de l'adjuvant stimule la production des deux types d'anticorps.

f - La voie d'administration :

L'incidence de ce facteur sur la synthèse des IgE est illustrée par la variété des aspects cliniques des états allergiques. Toutes les voies d'accès sont capables d'induire la formation des réagines, mais il n'en demeure pas moins que dans les conditions naturelles les voies les plus fréquentées, aussi bien chez l'homme que chez le chien, sont successivement la voie respiratoire et la voie digestive, vu la fréquence des manifestations anaphylactiques qui, dans la majorité des cas, n'intéressent que les organes desservis par ces deux voies. Chez le chien, il a été possible d'induire la production d'anticorps de type IgE par voie souscutanée [125].

L'incidence de tous ces facteurs dans la synthèse d'anticorps réaginiques n'a pu être étudiée que sur des animaux de laboratoire, mais des observations cliniques faites en médecine humaine et en médecine vétérinaire, ont confirmé la notion de l'existence d'un terrain favorable au développement de manifestations allergiques. Le rôle de ce terrain a pu être étudié

grâce à l'étude des facteurs tenant d'une part à l'individu et d'autre part à l'environnement où il vit.

2) Facteurs tenant au terrain :

a - L'espèce :

La fréquence des manifestations d'hypersensibilité immédiate de type réaginique est variable selon les différentes espèces. Il existe des espèces beaucoup plus sensibles à ces manifestations que d'autres. Dans le cadre de l'expérimentation, le cobaye se révèle l'animal le plus sensible au choc anaphylactique, par contre le rat se montre plus résistant à ce choc.

L'intérêt de l'existence de maladies atopiques chez le chien est particulier, d'autant plus que cet animal semble présenter des manifestations atopiques spontanées aux allergènes d'*Ambrosia* étroitement similaires à celles de l'homme [33] [125]. Cette similitude étroite justifie bien l'utilisation de cet animal comme modèle d'étude de l'étiologie et de la pathogénie de ces phénomènes anaphylactiques.

b - La race :

Certaines races de chien sont plus exposées à développer des manifestations atopiques que d'autres. L'observation clinique a montré que le fox terrier à poil dur est le plus touché, puis vient le dalmatien. Par contre, la race Berger allemand est peu affectée [124]. Aucun cas n'a été signalé chez la race Teckel et le coker (spaniel) [34].

c - Tendance familiale :

Il paraît que les manifestations atopiques chez le chien, de même que chez l'homme ont de fortes tendances héréditaires [34].
Chez l'homme, il est bien connu qu'il existe des familles beaucoup plus prédisposées à développer des manifestations atopiques que d'autres. La même observation a été faite et confirmée chez le chien, par les expériences d'accouplements de parents atopiques, effectuées par SCHWARTZMAN et coll. [125]. Les résultats

de cette étude indiquent que si le père et la mère sont atopiques, toutes leurs descendances le sont. Par contre, si uniquement l'un des parents est atopique, les pourcentages d'individus atopiques issus de l'accouplement de tels parents sont variables. Les facteurs responsables de cette tendance familiale sont encore obscurs, mais il paraît qu'il s'agit d'une incidence d'ordre génétique. Au laboratoire, cette notion a été vérifiée par les expériences de sélection de souris bonnes productrices d'anticorps IgE [13].

d - L'âge :

La synthèse d'IgE commence dès les premiers jours de la vie. Des souris nouveau-nés immunisés 7 jours après la naissance sont capables de produire des IgE. Des résultats semblables ont été observés chez l'homme [60] et chez le rat. On pense même que cette production est faite par le foetus, étant donné qu'aucune corrélation n'a été constatée entre la concentration d'IgE maternelle et celle du nouveau-né [60]. Cependant, la plupart du temps, les manifestations atopiques surviennent chez le chien durant la période comprise entre 12 et 36 mois d'âge. Par contre, aucun cas n'a été signalé après l'âge de 7 ans, lors d'une étude faite par HALLIWELL et SCHWARTZMAN [34]. Il semble qu'il y ait une diminution progressive de la fréquence de la maladie avec l'âge.

e - Le sexe :

Le rôle de ce facteur est encore mal connu. L'observation clinique portant sur un nombre limité d'animaux montre que parmi un lot de 60 chiens atopiques, 36 femelles ont été affectées.
Chez l'homme, le sexe paraît n'avoir aucun rôle sur la variation des concentrations sériques d'IgE contrairement à ce qui se passe avec les autres immunoglobulines (IgG et IgM) [12].

f - L'individu :

- Etat immunitaire :

Chez l'homme, on a pu observer que la déficience en IgE accompagne celle des autres classes d'immunoglobulines, et plus particulièrement celle des IgA [18] [159]. Une étude faite chez les enfants nouveaunés a montré que la déficience transitoire en IgA, au cours des trois premiers mois de l'âge, favorisent le développement de l'atopie chez ces individus au cours de la première année de l'âge [147]. Une autre étude a pu montrer que l'allaitement maternel (le lait et le colostrum de la femme sont très riches en IgA), contrairement à l'allaitement artificiel, retarde l'apparition de manifestations atopiques [71]. L'explication de ce phénomène a été attribuée à une déficience conditionnée en IgA. Lors d'une telle déficience, les IgA, qui normalement constituent une barrière immunologique, ne jouent pas le rôle qui leur est attribué.

- Traitement par les corticoïdes :

Dans les conditions normales, le traitement par les corticoïdes déprime les réponses immunitaires, mais paradoxalement, certains auteurs ont constaté que l'utilisation de la cortisone, ou du diéthylstilboestrol à de très fortes doses chez le rat immunisé, stimule la synthèse des IgE [96].

- Adrénalectomie et stress :

L'adrénalectomie bilatérale chez le rat stimule la synthèse des IgE [25]. MEACOCK et MARSDENS ont confirmé cette observation et ils en déduisent que les stress peuvent constituer un facteur favorable à l'établissement des états d'hypersensibilité [84]. De leur côté, McNICOL et coll., lors d'une étude récente, ont constaté que de nombreux groupes d'enfants asthmatiques, sévèrement affectés, sont issus de familles où on a pu remarquer l'existence de beaucoup de stress par rapport à d'autres familles [83]. De

même, ils en ont conclu que les situations familiales difficiles sont des facteurs prédisposants et générateurs de stress. On retrouve ici la composante psychologique de l'apparition de l'asthme.

- Etat sanitaire :

Contrairement aux infections bactériennes et virales, les infestations parasitaires augmentent les concentrations sériques d'IgE. Cette stimulation de la synthèse d'IgE est bien connue chez toutes les espèces y compris l'homme. Elle est rencontrée aussi bien chez les individus normaux que chez les atopiques. Chez le singe, la présence d'anticorps réaginiques n'a été détectée que chez les animaux parasités. Parmi les parasites qui stimulent cette synthèse, ce sont surtout ceux qui subissent une migration tissulaire, tels que les vers ronds et les acariens.

Chez le chien, les mêmes observations ont été faites, au cours de l'infestation par des ascaris ou des acariens. Ces parasites envahissent les tissus et produisent une sensibilisation de l'organisme, ce qui aboutit à une production d'IgE assez importante.

Des phénomènes anaphylactiques ont été incriminés dans la physiopathologie de dermatoses parasitaires ; ainsi, dans la démodécie, la pullicose et à un moindre degré dans les phtyriases. Cependant, il ne s'agit jamais de phénomène d'hypersensibilité de type immédiat à l'état pur, mais d'une association d'hypersensibilité immédiate et retardée. De plus, les travaux effectués sur ces sujets sont surtout des travaux cliniques et le taux d'IgE n'a pas été étudié.

IV. - REGULATION DE LA SYNTHESE

Au stade actuel de nos connaissances sur la synthèse des IgE, ni le mécanisme, ni l'incidence de tous les facteurs de cette synthèse ne sont encore élucidés. Néanmoins, certains travaux effectués au laboratoire ont permis d'apporter quelques informations sur le rôle de quelques facteurs qui conditionnent ce phénomène.

Un certain nombre d'observations a permis de démontrer que la production d'IgE est un événement transitoire dans la phase précoce de la réponse anticorps primaire. Ceci a été démontré chez de nombreuses espèces [107] [167]. Il s'agit d'une production préférentielle d'IgE qui se trouve sous la dépendance de plusieurs facteurs.
Parmi les facteurs tenant à l'antigène, la dose et l'effet adjuvant paraissent jouer un rôle assez important. En effet, selon la dose, on peut avoir soit une stimulation, soit une inhibition de cette synthèse. Ce fait est à rapprocher de certaines observations qui rapportent que l'administration passive d'anticorps 7 S chez le rat [146] ou chez le lapin [141] déprime la production d'IgE. Par contre, l'administration passive d'anticorps 19 S chez le lapin donne l'effet inverse [142] et l'on peut supposer que selon la réponse anticorps, la synthèse d'IgE se trouve ou bien stimulée, ou bien inhibée.

Le rôle de l'effet adjuvant semble être lié à sa nature. PERINI et MOTA [107], en utilisant des lipopolysaccharides (L P S) bactériens comme adjuvant, chez le cobaye, ont constaté une production préférentielle d'IgE. Ils en ont conclu que cette stimulation est due, soit à l'effet mitogène que les L P S exercent sur les cellules B productrices d'anticorps, soit à l'effet inhibiteur qu'ils pourraient exercer sur les cellules T, dont on sait actuellement qu'au lieu de coopérer avec les cellules B pour la synthèse des anticorps, elles peuvent les déprimer [29]. En plus de ces facteurs, la synthèse des anticorps IgE semble être sous la dépendance de facteurs qui tiennent au terrain, notamment les facteurs génétiques, l'âge de l'individu, les influences hormonales et d'autres facteurs encore inconnus.

V. - DETERMINISME DE LA SYNTHESE

La gamme des désordres pathologiques d'origine allergique ne fait que s'étendre de jour en jour, et jusqu'à présent les divers travaux effectués en ce

domaine n'ont pu encore trouver de solution pour résoudre le problème que pose la question de l'origine de l'hypersensibilité.

La raison pour laquelle certains individus (humains ou animaux) sont allergiques à certaines substances, alors que d'autres ne le sont pas, en d'autres termes le mécanisme par lequel un antigène, au lieu de stimuler la production d'anticorps protecteurs, produit des anticorps sensibilisants, est encore ignorée. Cependant, la capacité de produire ces anticorps sensibilisants, nocifs pour l'organisme qui les produit en grande quantité, a été rapportée à la nature et à l'étendue de la réponse immunitaire qui fait différencier les atopiques des non atopiques. Il semble que tout se passe comme si un mécanisme plus ou moins réprimé chez les sujets normaux se trouvait libéré chez certains individus, et dès que les taux d'IgE dépassent un certain seuil (seuil allergique), ces individus deviennent hypersensibles. Dans ce cas, il apparaît que le rôle primordial est attribué beaucoup plus au terrain, qu'au milieu. En effet, comme nous l'avons vu, l'atopie paraît avoir de fortes tendances héréditaires, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Il semble qu'il s'agissait de prédispositions constitutionnelles liées à un effet de sommation entre les différents facteurs qui conditionnent l'installation d'un état d'hypersensibilité.

B. - CONSTANTES BIOLOGIQUES

I. - LES TAUX d'IgE

Les anticorps réaginiques se caractérisent par leur concentration sérique très faible chez les individus normaux et même parfois chez les atopiques. Cette concentration sérique est de l'ordre de quelques microgrammes par millilitre, ce qui explique les résultats négatifs donnés au début par les méthodes de dépistage dont la sensibilité était faible. Cependant, cette carence a été palliée par l'emploi de méthodes immunochimiques beaucoup plus sensibles

et spécifiques (voir mise en évidence et dosage). Ces techniques sont amplement utilisées chez l'homme, pour l'estimation de l'IgE circulante et celle des sécrétions. Chez le chien, l'étude des taux sériques n'est pas encore faite, mais il apparaît que dans les populations canines, les taux d'IgE sont beaucoup plus importants que chez l'homme [33].

A titre d'information, nous essaierons de donner quelques valeurs sous forme de tableaux. Ces chiffres sont recueillis à partir d'une étude faite par BENNICH et JOHANSSON [10] :

1) Taux dans l'état normal :

TABLEAU I :

TAUX CHEZ LES INDIVIDUS NORMAUX

Origines		Valeur	Référence
1 - Sérum		250 ng/ml	[60]
2 - Sécrétions	- s. salivaire	1 - 20 ng/ml	[10]
	- s. nasale	5,4 ng/ml	"
	- s. bronchique	3 - 30 ng/ml	"
	- s. colostrale	99 g/100 ml	"

2) Taux dans les différents états pathologiques :

TABLEAU II :

TAUX DANS DIFFERENTS ETATS PATHOLOGIQUES

Affections	Origines	Valeur	Référence
Polypes nasaux	séc. nasale	700 ng/ml	
Asthme	sérum	1191 ng/ml	[63]
Rhume des foins	"	1191 ng/ml	"
Dermatites	"	2733 ng/ml	[10]
Hypogammaglobulinémie	"	20 ng	"
Maladie céliaque	"	⩽ 248 ng/ml	[40]
Allergie aux drogues	"	Taux élevés	[17][61][92]
Maladies parasitaires :		2880 ng/ml	[66]
- ascaridiose			
(*Ascaris lumbricoïdes*)	"	4400 ng/ml	[41]
(*Toxocara canis*)		2392 ng/ml	"
- capillariose intestinale (*Capillaria philipiniensis*)	"	5942 ng/ml	[119]
- Ankylostomose	"	1400 ng/ml	[10]
- Paludisme	"	T. normal	[13]

Remarque :

Toutes ces estimations ne concernent que l'IgE circulante et il a été établi que les concentrations sériques ne reflètent pas l'état de l'anticorps à la surface des cellules, autrement dit il n'y a pas de corrélation entre la réactivité cutanée et ces concentrations sériques, sauf dans le cas de l'asthme chez l'enfant [121] et les allergies aux drogues [17] [61] [92]. Nous constatons l'existence de taux très élevés dans le cas de maladies atopiques et les infestations parasitaires.

3) Facteurs influençant les taux sériques :

Nous avons étudié dans un chapitre précédent les facteurs qui peuvent entraîner une augmentation des concentrations sériques (voir facteurs de synthèse).

Ceux qui peuvent abaisser un taux d'IgE établi sont mal connus. Néanmoins, certains essais de traitements à base de drogues diverses ou par l'hyposensibilisation spécifique ont donné des résultats différents. Le traitement d'individus allergiques par des drogues telles que les cytostatiques, les stéroïdes, tout en entraînant une amélioration de l'état clinique, semblent ne modifier en rien les taux sériques [10]. Par contre, l'hyposensibilisation spécifique peut modifier ces taux. Au début du traitement, ces taux, chez des asthmatiques, augmentent à partir du 3e - 4e jour, puis après le 14e jour ils chutent [11].

Le cromoglycate disodique qui s'est révélé efficace dans le traitement de l'asthme, n'a aucune influence sur les taux sériques d'IgE.

II. - LA DEMI-VIE

On ne possède que quelques informations fragmentaires sur la demi-vie de l'IgE humaine. L'étude de l'IgE myélomateuse a montré que cette protéine a une demi-vie évaluée à 4,4 jours [10]. Des valeurs de 1,5 - 2 jours, et de 2,3 jours ont été rapportées par TADA et ISHIZAKA [145], et WALDMAN [158] respectivement. Par contre, celle de l'IgE fixée aux tissus cutanés paraît beaucoup plus longue : 7 - 13 jours [137].

Chez le chien, la réactivité P K a été décelable 15 jours après la sensibilisation des sites cutanés [125]. Cette valeur ne constitue pas une mesure de la demi-vie, mais seulement un ordre de grandeur.

De cette étude, il s'ensuit que l'on peut opposer l'IgE circulante dont la demi-vie est brève, à l'IgE fixée dont la demi-vie est plus longue. L'explication de cette différence est probablement liée à l'existence du catabolisme de l'IgE qui est plus rapide dans le cas de l'IgE circulante.

C.- TRANFERT

I. - TRANSFERT MERE-FOETUS

Contrairement à ce qui se passe avec les anticorps de type IgG chez l'homme, l'IgE ne traverse pas la barrière placentaire, puisqu'aucune corrélation n'a été établie entre la concentration du sérum cordonal et celle du sérum maternel. Cette incapacité de passage à travers cette barrière n'est pas due à leur taille moléculaire, mais probablement à l'absence d'un transfert sélectif.
Chez la souris, la même observation a été faite [110]. Par contre, chez le chien on ne possède aucune information à ce sujet.

II. - ABSORPTION INTESTINALE

Chez le rat, il a été montré que, comme toutes les immunoglobulines, l'IgE présente dans le colostrum traverse la barrière intestinale chez le nouveau-né [15].

D. - RÔLE DES IgE DANS L'ORGANISME ET SIGNIFICATION

En dehors du rôle pathologique, le rôle physiologique des anticorps anaphylactiques n'est pas encore élucidé. Cependant, il est très significatif de souligner qu'en dehors des manifestations d'hypersensibilité immédiate, les parasitoses représentent des cas pathologiques où l'on trouve des taux élevés d'IgE. Déjà en 1962, GEMMEL a apporté une preuve suggérant que le degré de résistance acquise se développant chez le chien après les infestations parasitaires, se manifeste par un lent taux d'accroissement des parasites chez les animaux immunisés [28]. Mais le mécanisme de cet effet est toujours inconnu. En outre, OGILVIE a émis l'hypothèse que les anticorps réaginiques sont associés avec les infestations parasitaires et peuvent, dans certains cas, être en rapport avec la résistance acquise envers ces parasites [97]. Par la suite, une autre étude a mis en évidence des anticorps sensibilisants chez des chiens infestés par

Echinoccocus granulosus [164]. Une telle hypothèse a été exploitée par plusieurs chercheurs. Les travaux de MURRAY et coll. sur l'expulsion d'un nématode (*Nippostrongylus brasiliensis*) chez le rat suggèrent que les anticorps anaphylactiques ne sont pas forcément néfastes [74]. Ils ont pu constater que la phase exponentielle de cette expulsion coïncide avec une augmentation brusque de l'activité biologique des mastocytes intestinaux et avec une augmentation de la perméabilité capillaire. Pour expliquer ces observations, les auteurs pensent qu'il est probable que les cellules productrices d'IgE et les mastocytes sont stimulées par les antigènes parasitaires. Cette stimulation antigénique aboutit à une production d'IgE et d'autres anticorps antiparasitaires, qui vont agir sur les cellules cibles où on assiste à une réaction antigène-anticorps aboutissant par conséquent à une décharge d'amines vasoactives dont les effets pharmacodynamiques aboutissent à la création de voies de sortie permettant aux anticorps circulants antiparasitaires de passer dans la lumière intestinale. Arrivés au niveau du milieu intestinal, ces anticorps vont agir directement sur les parasites, de la même façon que dans le cas du phénomène de "self-cure". Cette hypothèse semble très probable mais elle attend toujours une confirmation définitive.

-
-o-
-

CHAPITRE III
APPLICATIONS DE L'ETUDE DES IgE

A.- DIAGNOSTIC DE L'HYPERSENSIBILITÉ RÉAGINIQUE

Le diagnostic de l'hypersensibilité immédiate de type réaginique, en dehors du choc anaphylactique, présente certaines difficultés pour le clinicien. Cependant, l'identification et la caractérisation des anticorps responsables de ces désordres pathologiques, la caractérisation et la purification d'un certain nombre d'allergènes ont permis la mise au point de tests biologiques qui sont venus porter secours au clinicien pour confirmer le diagnostic clinique qui n'est qu'un diagnostic de suspicion.

Généralement, le diagnostic d'un tel phénomène doit se faire en deux étapes : la première a pour rôle de déterminer l'existence d'un état d'hypersensibilité et la seconde complète le diagnostic par l'identification de l'antigène ou des antigènes responsables.

I. - DIAGNOSTIC D'UN ETAT D'HYPERSENSIBILITE

Cette première étape du diagnostic est une étape non spécifique. Elle vise à déterminer l'existence d'un état allergique et ne mène que vers un diagnostic de suspicion uniquement. Cette première étape se divise elle-même en deux étapes que l'on doit suivre. Tout d'abord, on fait un examen clinique que l'on peut compléter par des analyses de laboratoire.

1) Diagnostic clinique :

Dans le cas du choc anaphylactique, ce diagnostic clinique peut être suffisant pour déterminer l'existence d'un phénomène anaphylactique. Par contre, dans le cas de maladies atopiques, il s'avère insuffisant et doit être couplé à un diagnostic expérimental.

Aussi bien dans le cas du choc que dans celui de l'atopie, les commémoratifs sont d'une grande importance

avant d'affirmer qu'il s'agit d'un état d'hypersensibilité, d'où la nécessité d'un examen très minutieux des commémoratifs et des signes cliniques. Le clinicien doit étudier avec la plus grande attention tous les facteurs externes et internes de l'environnement où vit l'animal. En plus, il doit déterminer si les signes cliniques sont saisonniers ou permanents. De même, il doit tenir compte de la région et de la saison où apparaissent ces manifestations cliniques. A titre d'exemple, les allergies saisonnières doivent attirer l'attention sur l'incidence des facteurs externes de l'environnement (saison de floraison, région, lieu etc...) tandis que pour les allergies permanentes, c'est l'étude des facteurs internes de cet environnement (facteurs tenant à la vie de l'animal dans la maison), des facteurs neurologiques, psychologiques et alimentaires qui s'impose.

Dans certains cas, les manifestations atopiques peuvent être confondues avec les allergies de contact dues à des irritations. Certaines observations ont permis de constater que la plupart du temps les chiens vivant en ville, où les antigènes de pollens sont très répandus, font des maladies atopiques. Par contre, ceux vivant en campagne font, le plus souvent, des allergies de contact car ils sont beaucoup plus exposés que les premiers à des irritations par les épines et le feuillage de différentes plantes. De même, la localisation des lésions peut, en quelque sorte, orienter ce diagnostic. En effet, les allergies de contact sont caractérisées par des troubles inflammatoires de la peau, le plus souvent localisés au niveau des régions découvertes de poils. Mais pour faire un diagnostic différentiel précis, on doit recourir à l'hyposensibilisation qui donne de meilleurs résultats dans le cas de manifestations atopiques.

Pour confirmer le diagnostic d'un terrain allergique, on peut procéder à un diagnostic expérimental, pratiqué surtout chez l'homme, qui consiste en un certain nombre de tests effectués au laboratoire.

2) Tests de laboratoire :

Les tests les plus employés dans l'exploration allergologique en Médecine humaine, sont au nombre de trois :

a - L'éosinophilie :

L'éosinophilie est l'augmentation du nombre d'éosinophile dans le sang. Elle accompagne la plupart des manifestations allergiques. Elle peut être recherchée dans le sang, les sécrétions nasales, bronchiques, le liquide de ponction pleurale etc...

Chez l'homme, le taux normal est compris entre 1 - 3 %. Elle est considérée comme pathologique si elle dépasse 5 - 6 %. Dans ce cas, elle peut être considérée comme le témoin d'une aggression allergique. Dans certaines manifestations allergiques, on peut assister à une hypo-éosinophilie (allergies mycosiques par exemple). Par contre, cette éosinophilie peut être présente dans certains cas non allergiques.

Chez le chien, elle a été recherchée dans les sécrétions bronchiques de chiens atopiques, mais aucune modification n'a été observée dans le nombre de cellules éosinophiles [16].

b - Le pouvoir histaminopexique du sérum (P H P)

Le sérum humain normal est capable de diminuer *in vitro* l'activité biologique de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye, alors que le sérum de malades allergiques (asthmatiques) ne possède pas cette propriété appelée pouvoir histaminopexique. Pour PARROT et LABORDE [100] ce pouvoir histaminopexique constitue une caractéristique du terrain allergique.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'histamine inactivée. Chez les humains normaux et malades non allergiques, ce P H P est compris entre 20 et 35 %. Dans le cas d'allergie au sens large du terme, il est abaissé ou nul (0 à 15 %). Ce P H P peut être nul en dehors de toute manifestation allergique. C'est pourquoi

ce test ne suffit pas à lui seul pour le diagnostic d'un terrain allergique. Mais dans le cas où il est normal, il y a 95 chances pour 100 que l'affection dont le sujet souffre ne soit par d'origine allergique [166].

c - La réaction de séro-agglutination à l'histamine-latex :

Le sérum de sujets normaux mis en présence d'histamine fixée sur le latex de polystirène agglutine la suspension de complexe latex-histamine à des dilutions élevées, alors que le sérum d'individus allergiques ne l'agglutine pas ou à de faibles dilutions.

Les sérums d'individus normaux agglutinent à des taux égaux ou supérieurs à 1/320. Ceux des individus atteints d'allergie humorale donnent des taux d'agglutination inférieur à 1/80.
Les taux de 1/80 à 1/160 constituent une zone d'interprétation difficile. Selon MIKOL et RENOUX [87] cette réaction permet de faire distinction entre les sérums de sujets atteints d'allergie humorale et ceux de sujets normaux.

En résumé, ces tests sont utilisés en médecine humaine ; par contre chez le chien, certains tests ne sont pas praticables ou ils le sont difficilement. C'est pourquoi certains auteurs se sont limités à un examen clinique, puis à l'identification de l'allergène responsable.
Une fois le diagnostic d'un terrain allergique établi, il faut le rendre plus précis par la recherche de l'allergène ou des allergènes responsables de cet état.

II. - DETERMINATION DE L'ALLERGENE RESPONSABLE DE L'ALLERGIE

Cette étape se caractérise par sa spécificité. Grâce à l'emploi de tests spécifiques des anticorps anaphylactiques, on arrive à déterminer l'allergène ou les allergènes responsables des manifestations anaphylactiques.
Le retrait de l'animal de l'environnement allergisant,

ou l'élimination de ces éléments allergisants de cet environnement, peuvent aider à déterminer le ou les allergènes incriminés, mais dans les conditions de la pratique, ces tentatives s'avèrent très difficiles à réaliser, c'est pour cette raison que l'on s'adresse à des tests biologiques.

En Médecine humaine, il existe un certain nombre de tests de laboratoire dont la plupart sont difficilement praticables chez le chien. Chez cette espèce, les seuls tests qui puissent être mis en pratique sont ceux qui explorent la réactivité cutanée ou celles des autres tissus.

1) Tests cutanés :

La pratique des tests cutanés met en jeu une technique, dont il faut respecter strictement les règles. Il faut bien remarquer qu'il ne s'agit là que de tests dont le seul but est l'exploration d'une réactivité cutanée. Les résultats de ces tests doivent être confrontés avec les données cliniques et les commémoratifs.

a - La cuti-réaction :

Chez l'homme, ce test est réservé aux allergènes dangereux (pollen de graminés, grains de coton, lin etc...). Il est préféré au test intradermique, car ce dernier, chez les sujets délicats peut parfois conduire à un choc anaphylactique. Mais chez le chien, aucune observation de ce genre n'a été faite.

Ce test consiste à faire une égratignure de la peau avec un objet aiguisé, pour produire un érythème et non pas une hémorragie. L'extrait allergénique et l'extrait de contrôle sont appliqués sur deux endroits différents. Après réaction entre antigène-anticorps, il y a formation d'un oedème et d'un érythème à l'endroit de l'extrait allergénique, qui dépassent celui de l'extrait de contrôle d'environ 2 mm ou même plus. Il faut souligner que les préparations utilisées pour les injections intradermiques ne doivent pas être utilisées pour ce test et vice-versa.

b - Le test intradermique :

Ce test est certainement la méthode de choix, mais chez l'homme, il ne doit jamais être utilisé en premier lieu pour un antigène dangereux.
Il consiste en une injection intradermique de l'extrait allergénique. Chez le chien les extraits allergéniques à utiliser sont les mêmes que ceux utilisés chez l'homme [34]. L'abdomen ou l'aine doivent être rasés et lavés de façon minutieuse, puis on numérote les sites d'injection. 0,5 à 1 ml de l'extrait aqueux de l'allergène suspect et une solution de contrôle diluée sont injectés intradermiquement et l'on observe la formation d'une bulle de 0,5 cm de diamètre environ. La dose d'antigène testant qui donne des résultats sûrs est estimée à 1500 P N U/cc (Protein Nitrogen unit's). Le choix de l'extrait allergénique testant se fait selon les plantes qui existent dans la région où vit l'animal.

Après l'épreuve par l'antigène suspect, une réaction positive est indiquée par le développement d'un oedème et d'un érythème qui excèdent ceux de l'injection de contrôle, de 5 mm de diamètre ou même plus, dans un délai de 15 minutes. La lecture de la réaction se fait généralement 45 minutes après l'injection. Mais on doit faire la lecture tous les quarts d'heure pendant la première heure, puis l'intervalle de lecture est d'une heure pendant 4-6 heures qui suivent le test, car il peut y avoir des réactions tardives. La lecture peut être facilitée par l'emploi d'une source lumineuse. De plus, il ne faut pas se contenter d'observer les réactions, mais il faut palper et essayer de comparer avec les réactions témoins.

L'existence d'une réaction positive n'a une valeur de diagnostic que si elle concorde avec les commémoratifs. De même, une réaction négative en présence d'une forte suspicion d'un état allergique ne doit pas exclure l'éventualité d'un phénomène d'hypersensibilité, car il peut y avoir de fausses

réactions qui relèvent, soit d'une erreur tenant à un examen incomplet des commémoratifs (présence d'immunodépresseurs par exemple, etc...), soit d'une erreur technique (forte dilution de l'allergène, utilisation d'un spectre inadéquat d'allergènes, etc...). Dans le cas du chien, il faut bien noter qu'il est moins réactif que l'homme et nécessite des concentrations d'allergène plus élevées.

c - Le test P K :

Très peu utilisé chez l'homme, en raison des inconvénients inhérents à son usage, ce test peut être utilisé chez l'animal. C'est le meilleur test spécifique qui puisse exister pour révéler l'existence d'anticorps anaphylactiques dans le sérum de malades allergiques. Le principe de ce test repose sur la sensibilisation passive d'un individu normal par le sérum provenant d'un malade atopique. L'épreuve par l'antigène aboutit à la formation d'une réaction érythémato-oedémateuse.
La technique chez le chien est comparable à celle effectuée chez l'homme : environ 0,1 ml de sérum du malade est injecté dans le derme chez un individu normal ; 24 heures à 48 heures plus tard, le site d'injection est éprouvé par une injection intradermique de l'antigène suspect. Un test témoin doit être réalisé en même temps. Le résultat positif est indiqué par le développement d'une réaction érythémato-oedémateuse.
Ce test a été utilisé pour la première fois par TURNER et coll. [149], pour le diagnostic de la sensibilisation du chien à *Echinococcus granulosus*, puis repris par WILLIAMS et PEREZ-ESANDI [164] ; il a montré son efficacité dans la mise en évidence d'anticorps sensibilisants. Toutefois, son utilisation en pratique a été toujours réduite.

Pour la pratique de tous ces tests, il est à rappeler certaines précautions que l'on doit prendre :

- le malade ne doit pas recevoir des antihistaminiques au moins 24 heures avant la réalisation des tests.

- le traitement par les corticoïdes peut fausser les résultats. Ainsi, quand on traite un animal pendant plus de 3 mois, il faut attendre environ 1 mois pour procéder à la réalisation de ces tests. Par contre, si la durée du traitement est de l'ordre de 1-4 semaines, le délai d'une semaine de repos semble largement suffisant pour l'obtention de résultats sûrs [34].

2) Les tests de provocation directe :

Les tests cutanés n'explorent que la réactivité cutanée. Le plus souvent, il n'y a pas de parallélisme constant entre tests cutanés et les manifestations allergiques. C'est pourquoi, chaque fois que cela est possible, il faut les contrôler en essayant de reproduire les manifestations allergiques.

Le test de provocation bronchique directe est fondé sur l'exploration fonctionnelle de la dynamique pulmonaire expiratoire et ses modifications par inhalation d'allergènes. Ces inhalations par un mécanisme immunologique (réaction antigène-anticorps) produisent une sécrétion d'amines vaso-actives responsables des constrictions des bronches observées lors d'une crise d'asthme. La reproduction par enregistrement graphique des débits expiratoires correspondant à ces provocations directes, permet de donner une idée sur la réponse du sujet soumis au test.

Il faut souligner que cette méthode nécessite précision et rigueur dans le matériel, dans la technique utilisée et dans l'interprétation des résultats. Il s'ensuit que cette méthode est délicate et rarement employée chez l'animal.
L'animal à examiner est soumis à un environnement de forte concentration de l'allergène (aérosol) suspecté pour une durée de 30-60 minutes environ. Un résultat positif se traduit par l'exagération des signes cliniques durant l'exposition.

C O N C L U S I O N

Nous constatons que le diagnostic d'une maladie atopique est loin d'être une chose facile. Parmi les tests de laboratoire employés, seuls les tests cutanés et le test de provocation directe sont utilisables chez le chien, mais il faut souligner que ces tests sont d'une exécution assez délicate, et parfois leur interprétation est difficile. Il faut bien noter que malgré l'existence de ces tests, le diagnostic formel ne peut être posé sans la confrontation des résultats de ces tests avec les conclusions de l'examen clinique.

o
-

B.- TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Dans cette partie, nous essaierons de définir, tout d'abord les lignes générales à suivre pour lutter contre les manifestations pathologiques d'une réaction anaphylactique déjà déclenchée ; ensuite, nous terminerons par les règles à appliquer pour empêcher l'apparition d'une telle réaction.

I. - TRAITEMENT

Sur le plan clinique, on distingue deux formes distinctes de la réaction anaphylactique : la première est une forme aiguë, brutale, d'évolution très rapide et dont l'issue peut être fatale ; par contre, la deuxième, en dehors des risques de généralisation du processus anaphylactique, se montre de gravité moindre et se caractérise par une évolution assez longue. Nous traiterons chaque cas séparément.

1) Le choc anaphylactique :

Considéré comme le phénomène biologique le plus dramatique, le choc anaphylactique déclenché est difficilement curable, car son évolution est très rapide. Le traitement est alors un traitement d'urgence. Il vise surtout à contrebalancer les effets pharmacodynamiques des médiateurs chimiques libérés lors de cette réaction anaphylactique. L'histamine est la substance la plus incriminée dans ce cas, aussi bien chez le chien que chez les autres espèces. L'évolution des troubles causés par cette substance s'effectue dans le sens d'une vagotonie. C'est ainsi que l'on peut employer les antagonistes du vague tels que la noradrénaline, l'adrénaline en solution de $1°/_{oo}$ injectée en intraveineuse à une dose de 1 cm^3 ; l'atropine et les autres parasympatholytiques à effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs. HALPERN a montré que la noradrénaline et les antihistaminiques, avec les corticoïdes, constituent le traitement de choix du choc déclenché. Heureusement ce choc anaphylactique, en dehors de l'expérimentation, est vraisemblablement assez rare. Les manifestations pathologiques d'orgine anaphylactique, les

plus fréquentes, mais d'un pronostic moins grave, sont constituées par des manifestations atopiques dont le traitement revêt un grand intérêt.

2) L'atopie :

L'atopie chez le chien se caractérise, sur le plan clinique, surtout par une forme dermatologique où le prurit est le facteur dominant. D'autres manifestations symptomatiques peuvent se produire (voir clinique). Contrairement au choc, et en dehors de généralisation, cette atopie est d'évolution chronique sans grands risques pour la vie du malade.
La pathogénie de cette maladie, comme nous l'avons vue, est encore obscure, mais certaines observations ont montré que contrairement à ce qui se passe chez l'homme, l'histamine ne joue qu'un rôle minime dans ce phénomène. L'attention a été attirée surtout par les enzymes protéolytiques libérés après la réaction antigène-anticorps. Malgré l'ignorance de cette pathogénie chez le chien, plusieurs essais de traitements ont été effectués.

a - Les antihistaminiques :

Le rôle de l'histamine dans la pathogénie de la maladie atopique du chien a été discuté [34]. Néanmoins, quand l'urticaire et l'oedème sont présents, un effet calmant peut suivre l'emploi d'une thérapeutique antihistaminique. Il faut bien noter que ces substances n'agissent qu'en antagonistes des effets pharmacodynamiques de l'histamine et n'ont aucun rôle sur sa libération.

b - Les corticoïdes :

Ils sont généralement d'excellents calmants dans le cas de la maladie atopique du chien. C'est le traitement de choix d'une maladie qui se développe surtout dans une saison courte. Tout récemment, ARKINS et HOGAN [3] ont montré qu'un dérivé des corticoïdes (la prednisone : 1 déhydrocortisone) déprime la réponse allergique chez des chiens asthmatiques pour une durée de 7 mois après la cessation du traitement.
Les effets de ces médicaments interviennent à différents stades de la réaction anaphylactique. En plus de leurs

effets immunodépresseurs, il a été prouvé qu'ils réduisent la population mastocytaire dans certaines espèces ; cependant, cet effet n'a pas été démontré chez le chien [32]. En outre, ces substances assurent la stabilisation de la membrane cellulaire et sont douées d'une activité anti-enzyme, ce qui aide à empêcher la dégranulation des mastocytes, et par conséquent, toutes les réponses inflammatoires et l'oedème se trouvent bloqués.

Malgré leurs effets bénéfiques, l'utilisation des corticoïdes pour une assez longue durée, ou parfois le maintien des malades sous une corticothérapie permanente, constituent des inconvénients pour cette thérapeutique. Cependant, pour pallier à tous ces inconvénients, il existe un autre moyen thérapeutique dont l'efficacité a été démontrée, permettant le contrôle de ces manifestations atopiques. Il s'agit de la technique d'hyposensibilisation.

c - L'hyposensibilisation :

Cette technique fournit le remède de choix pour traiter les affections atopiques du chien là où les autres médications ne réussissent pas. Elle est utilisée à une double fin. Elle ne se limite pas uniquement à offrir un moyen thérapeutique, mais elle sert aussi à prévenir les accidents anaphylactiques chez un animal atopique. Cette pratique employée, le plus souvent, chez l'homme, l'est aussi chez le chien où elle donne de meilleurs résultats à condition qu'elle soit bien faite, puisqu'avec la corticothérapie, elles constituent les deux moyens les plus efficaces du traitement de l'atopine canine [32] [34].
Comme elle peut être utilisée à titre prophylactique, nous essaierons de la développer ultérieurement.
Un autre produit qui a montré son efficacité dans le traitement de l'asthme chez l'homme a été utilisé chez le chien, mais sans aucun succès.

d - Le cromoglycate disodique (Intal) :

Ce produit récent, aux doses utilisées, s'est avéré toxique chez le chien [32]. Son mode d'action semble intervenir au niveau du premier stade de la réaction anaphylactique en empêchant la réaction antigène-anticorps de se dérouler, et par conséquent, la sécrétion des médiateurs chimiques est inhibée.
La toxicité de ce produit chez le chien limite son utilisation en Médecine canine, mais il est certain que l'espoir est toujours attendu dans la recherche de produits similaires dépourvus de toxicité dans cette espèce.
D'autres produits dont les effets sont antagonistes à chacun des médiateurs chimiques libérés ont été surtout essayés au laboratoire, mais leur utilisation en pratique courante n'a pas encore vu jour. Nous essaierons de les mentionner à titre d'information. Ainsi on trouve :

e - Les stimulants du système β adrénergique :

Des observations ont montré que les catécholamines inhibent la sécrétion d'histamine et des autres médiateurs chimiques. De même la stimulation du système β adrénergique et le blocage de l'effet α (qui entraîne une augmentation de l'effet β dans ce cas) peuvent diminuer la sécrétion de ces médiateurs à partir de cellules sensibilisées. Il est actuellement admis que ces substances agissent en augmentant les taux intracellulaires de l' A M P cyclique [138], ce qui contribue à l'inhibition de cette libération des amines vaso-actives.
Mais il faut bien souligner que toutes ces observations ne constituent qu'une ligne de recherche dont le but essentiel est la production de substances qui seraient efficaces et effectives dans la lutte contre l'atopie en général.

f - Les antisérotonines :

Ces produits antagonistes de la sérotonine n'ont eu aucun intérêt dans leur utilisation, aussi bien en

Médecine vétérinaire qu'en Médecine humaine. Un seul produit appelé le méthysergide (Deseril, SANDOZ) a été essayé mais il était voué à l'échec, car les résultats étaient décevants.

g - Les antibradykinines et anti S R S - A :

Plusieurs drogues anti-inflammatoires d'origine non stéroïdique telles que la phénylbuthazone, l'aspirine, les phénamates etc... ont montré au laboraoire une activité antibradykinine et anti S R S - A, mais en pratique leur utilisation n'a pas encore connu un grand essort [20].

De cette étude, il nous apparaît que l'éventail de la gamme des produits thérapeutiques utilisés pour combattre les manifestations pathologiques de l'atopie est très rétréci ; mais il n'en demeure pas moins que les énormes progrès faits il y a quelques années dans le domaine de l'atopie ont pu mettre en pratique certains moyens prophylactiques très efficaces dans la prévention de cette maladie.

II. - LA PROPHYLAXIE

Depuis tous les temps, chaque fois que l'on se trouve devant un état pathologique, la recherche ne se limite pas uniquement à trouver des moyens thérapeutiques efficaces pour le combattre, mais chaque fois qu'il était possible, elle avait cherché à le prévenir. Dans le cadre de l'atopie où le déterminisme d'une telle manifestation pathologique est encore mal compris, la prévention a été, depuis longtemps, pratiquée par les allergologues en Médecine humaine. Par contre, en Médecine vétérinaire, cette pratique n'a pas connu un grand usage. Seulement quelques essais ont été effectués chez le chien, mais les résultats étaient très satisfaisants. Les modalités de cette prévention varient selon le stade de la réaction anaphylactique, c'est ainsi que l'on peut agir à différents niveaux.

1) Eviter une réaction déclenchante :

Le but de cette mesure prophylactique est d'empêcher la reproduction d'une réaction anaphylactique chez un sujet déjà sensibilisé. Deux possibilités existent pour arriver à cette fin.

a - Suppression du contact entre antigène-organisme sensibilisé :

Théoriquement, il est possible d'éviter le contact entre l'élément allergisant et l'organisme réceptif. En effet, si le diagnostic étiologique précis est fait, on peut procéder soit à la suppression de l'allergène offensif de l'environnement où vit l'animal, soit à l'écartement de ce dernier de cet environnement dangereux.
Certains antigènes, notamment ceux d'origine alimentaire ou médicamenteuse, sont facilement contrôlables ; par contre, la situation est tout à fait différente dans le cas d'antigènes très répandus dans la nature tels que les pollens où il est presque impossible de les éviter. C'est pour cette raison que la plupart du temps ces tentatives sont vouées à l'échec, d'où la nécessité de s'adresser à d'autres moyens préventifs.

b - Création d'un état réfractaire :

- Désensibilisation non spécifique :

Tous les médicaments du choc préviennent contre ce phénomène pathologique, pourvu qu'ils soient administrés à temps. Tout récemment, ARKINS et HOGAN ont constaté que le traitement de chiens atopiques (asthmatique) par la prednisone protège ces malades pour une durée de 7 mois.
Le mode d'action de ces médicaments (corticoïdes, catécholamines, cromoglycate disodique) vise surtout à inhiber la sécrétion des médiateurs chimiques, soit à neutraliser les effets de ces médiateurs chimiques.

- Désensibilisation temporaire spécifique :

Le principe de cette méthode découle de l'expérience de SCHULTZ-DALE. La provocation d'un choc bénin protège contre un choc beaucoup plus grave. En effet, par l'injection de petites quantités d'antigène offensif sous certaines conditions bien précises, on essaie de provoquer un état réfractaire à un choc grave. Cette technique est utilisée surtout en médecine humaine. Il s'agit de la technique des injections subintrantes de BESREDKA.
Dans le cas d'une maladie allergique, il ne suffit pas d'éviter le déclenchement d'une réaction anaphylactique nocive pour l'organisme, mais ce que l'on doit chercher c'est de rendre l'organisme réfractaire à tel ou tel allergène. C'est l'objet du chapitre suivant.

2) Suppression de l'état d'hypersensibilité installé :

Il s'agit, dans ce cas, de rendre l'individu allergique insensible aux allergènes spécifiques responsables des manifestations pathologiques dont il est victime. C'est le but que poursuit la désensibilisation spécifique du malade. Connue aussi sous le terme d'hyposensibilisation, cette pratique offre le meilleur remède dans la prévention des manifestations atopiques chez le chien. Elle constitue le traitement de choix dans le cas de la rhinite allergique chez l'homme. Plusieurs études contrôlées ont montré que cette méthode procure une amélioration très nette, sinon définitive, des manifestations cliniques de la maladie [79] [122].

Cette pratique est fondée sur l'immunisation parentérale d'individus allergiques par les allergènes auxquels ils sont hypersensibles. Une injection ou une série d'injections d'un ou de plusieurs allergènes entraînent la production d'anticorps de type IgG appelés anticorps bloquants. Ces anticorps sont

circulants et ne se fixent pas aux tissus. Dès leur production, ces anticorps sont capables de se combiner aux antigènes qui les ont induits, et par conséquent, ils empêchent les antigènes de se combiner aux anticorps IgE spécifiques fixés aux tissus. Certaines observations suggèrent que ces anticorps bloquants, dans certains cas peuvent se fixer aux mastocytes et sont capables de se combiner aux allergènes sans déclencher une réaction anaphylactique. On pense qu'il peut y avoir un effet compétitif entre ces anticorps et les anticorps de type IgE pour les sites de fixation tissulaire [44]. D'autres auteurs pensent qu'il existe une corrélation inverse entre le taux de ces anticorps bloquants et la sévérité de la maladie [77].

De même, il semble que cette hyposensibilisation entraîne une augmentation des taux d'IgE circulants qui déclinent par la suite, mais leur rôle paraît insignifiant devant celui des IgG bloquants produits en grande quantité.

Cette méthode de désensibilisation s'effectue selon un certain nombre de programmes différents. La seule différence entre eux réside dans la nature du véhicule de l'allergène. Ainsi, certains essais ont été faits chez le chien [20] [34] employant différents matériels immunisants. On trouve :

- Les extraits aqueux :

Les matériels utilisés pour l'immunisation sont des extraits allergéniques aqueux simples ou complexes. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 20 000 à 40 000 P N U/cc. Le choix des allergènes est déterminé par la corrélation qui existe entre les résultats des test cutanés, les commémoratifs et les signes cliniques observés. Lors du traitement initial, la dose employée est approximativement de 1000 U P N de chaque allergène, avec une limite de 3 allergènes par traitement. Quant aux traitements suivants, la dose est augmentée approximativement à 2500 P N U par antigène. Les extraits allergéniques aqueux sont mélangés minutieusement avec

le propylène glycol et injectés dans le muscle. Les injections sont faites à 2 semaines d'intervalle. Leur nombre varie selon chaque individu. Dans certains cas, l'hyposensibilisation a été accomplie par une seule injection, alors que dans d'autres, un nombre d'injections beaucoup plus grand a été nécessaire pour obtenir un résultat positif.

Habituellement, les trois premières injections sont faites à deux semaines d'intervalle, puis selon les signes cliniques, cet intervalle est de quatre semaines, ensuite de six semaines etc... jusqu'à la disparition de la maladie. Lorsque cet intervalle atteint trois mois et que le malade ne présente guère de signes cliniques (sans aucun traitement symptomatique), le traitement peut être interrompu pour une assez longue période. Parfois, certains animaux nécessitent des rappels périodiques, d'autres des traitements saisonniers, tandis que dans d'autres cas, l'hyposensibilisation est définitive.

Généralement, cette désensibilisation est associée à un traitement symptomatique, surtout au début de la thérapeutique jusqu'à ce que les taux d'anticorps bloquants soient suffisants pour procurer une protection de l'animal. Le nombre d'injections ayant permis d'atteindre ce but sert d'élément de base pour instituer un programme d'hyposensibilisation.
Les résultats obtenus dans le cas d'extraits allergéniques aqueux sont satisfaisants, puisque dans une grande majorité de cas, l'hyposensibilisation a été complète.

- **Les extraits allergéniques précipités dans l'alun :**

Ces préparations permettent une lente libération de l'antigène. Généralement, on ne procède qu'à 2 à 7 injections, à deux semaines d'invervalle, par saison.

- Emulsion d'extraits aqueux dans l'huile ou d'extraits huileux dans l'eau :

Le but de ces préparations est le même que les précédents. Mais le nombre d'injections est réduit à 2 - 3 injections par saison.

L'utilisation des extraits allergéniques non aqueux peut parfois être à l'origine d'abcès froids, mais il a été montré que l'emploi d'extraits très concentrés permet d'éviter cet inconvénient.

En résumé, comme chez l'homme, cette pratique a montré son efficacité chez le chien et justifie son emploi chez cette espèce pour la prévention des manifestations atopiques où les moyens thérapeutiques sont très peu nombreux.

3) Eviter l'installation d'un état d'hypersensibilité :

Il est beaucoup plus souhaitable d'éviter l'installation d'un état d'hypersensibilité chez un individu que d'essayer d'empêcher le développement d'une réaction anaphylactique, ou de supprimer un état déjà installé. Cependant, en raison de l'existence d'un très grand nombre d'antigènes très répandus dans la nature, et surtout de l'existence d'un terrain prédisposé au développement d'un tel état, il est très difficile, sinon impossible d'aboutir à une telle fin. Néanmoins, il existe un certain nombre de phénomènes anaphylactiques, notamment les cas des hypersensibilités aux drogues et aux sérums, où l'on peut réaliser une telle prévention. En effet, l'emploi de sérums homologues ou hétérologues hautement purifiés réduit considérablement le pouvoir anaphylactisant de ces produits et permet de réduire l'éventail des risques des phénomènes d'hypersensibilité qui peuvent se développer à la suite de cette utilisation.

L'amélioration des conditions de vie et surtout de l'état sanitaire qui sont générateurs de stress d'origines diverses, peut bien aider à réaliser ce but, mais

il ne faut jamais perdre de vue que toutes ces propositions ne nous permettent que d'amoindrir les risques d'hypersensibilité d'autant plus que l'on sait actuellement que ces manifestations pathologiques, en dehors de tous les facteurs tenant aussi bien au milieu qu'au terrain, sont sous l'influence de prédispositions héréditaires.

C. - DOSAGE DES ANTIGÈNES : ANAPHYLAXIE AU LABORATOIRE

Les applications de l'étude du phénomène de l'hypersensibilité immédiate ne se limitent pas uniquement à l'élucidation de la pathogénie de ce phénomène et la recherche des moyens thérapeutiques visant à combattre les manifestations pathologiques relevant d'un tel phénomène, mais aussi à l'élucidation de son étiologie, d'autant plus que l'utilisation d'un certain nombre de produits thérapeutiques doués d'un pouvoir anaphylactisant vis-à-vis de l'individu (sérums, antibiotiques etc...) devient de plus en plus étendue. Devant l'importance considérable que revêt ce phénomène en immunopathologie, des essais de caractérisation, d'identification et de dosage d'éléments allergisants d'origines diverses ont été effectués. Telle est l'une des applications les plus importantes de l'anaphylaxie expérimentale. Nous essayons, dans cette partie, de passer en revue le protocole du dosage des antigènes ou allergènes qui sont anaphylactisants.

Le cobaye est le meilleur animal qui permet de déceler le pouvoir anaphylactisant au laboratoire. Les conditions de l'anaphylaxie peuvent être envisagées chez cet animal, soit à l'échelle de l'organisme entier, soit à l'échelle locale des organes (intestin, utérus, peau). La sensibilisation et le déclenchement de la réaction sont effectués par la même substance allergénique qui, lors d'une réinjection déchaînante, produit une réaction anaphylactique qu'on apprécie par différentes réponses (signes cliniques, mesure des médiateurs chimiques libérés).

Cette sensibilisation peut s'effectuer de différentes façons :

I. - L'ANAPHYLAXIE GENERALE ACTIVE

Il s'agit là de la sensibilisation active de cobayes neufs, par une première administration de la substance allergénique à doser, le plus souvent par voie péritonéale (toute voie parentérale est possible). Mais la sensibilisation est d'autant plus accentuée que l'élimination de l'antigène est lente. La dose à utiliser doit être minime ; s'il s'agit de protéine, elle est évaluée en azote de manière courante à 100 - 500 µg par cobaye ; la dose minimale évaluée par WELLS étant de 5 µg. Au contraire, les doses fortes (de 10 - 100 mg) ont un effet inverse de tolérance immunologique qui protège longtemps l'animal contre tout essai de sensibilisation par la même substance. De même, le mode d'administration de la substance est très important, il doit être effectué d'une manière très minutieuse et très rapide. Trois semaines après la sensibilisation de l'animal, on procède à l'injection déchaînante de la même substance. Cette administration se fait dans la veine dorsale du pénis, avec des quantités décroissantes de la substance allergénique.

Les témoins sont des cobayes neufs qui reçoivent la même quantité d'antigène par voie intraveineuse ; cette inoculation n'est suivie d'aucun accident.

L'injection est suivie par la réaction antigène-anticorps *in vivo* et la libération des médiateurs chimiques par les cellules impliquées dans ce phénomène, ce qui aboutit au déclenchement du choc anaphylactique.

Chez le cobaye, ce choc se caractérise par un bronchospasme intense aboutissant rapidement à l'asphyxie aiguë mortelle.

Chez les sujets déjà sensibilisés, selon la dose, l'intensité du choc est variable ; elle varie du choc très grave mortel jusqu'à l'état normal quand la dose est insuffisante. L'appréciation de cette intensité du choc permet d'établir un ordre de grandeur de la dose offensive de l'antigène.

II. - ANAPHYLAXIE ACTIVE LOCALE

1) Anaphylaxie cutanée active :

Pour l'obtenir, il suffit d'injecter par voie intradermique un faible volume d'une solution du même antigène qui a déjà servi pour la sensibilisation de l'animal. Cette injection est précédée par une administration du bleu d'Evans par voie intraveineuse. Ce colorant ne traverse pas la paroi vasculaire à l'état normal. Mais la libération de l'histamine au lieu d'injection provoque une augmentation de la perméabilité capillaire de la peau et, par conséquent, l'extravasation du colorant fixé aux albumines plasmatiques se produit. Elle s'accompagne de la formation d'une auréole bleue nettement dessinée.
L'anaphylaxie cutanée active peut être utilisée pour l'étude quantitative de l'état de sensibilisation des animaux en injectant dans des points différents des dilutions et des quantités progressives de l'antigène. On établit ainsi la concentration seuil capable de produire une auréole bleue appréciable. Cette réaction (comme le phénomène de SCHULTZ-DALE d'ailleurs) est très sensible. Elle peut être observée avant que les anticorps sériques ne puissent être mis en évidence par une réaction avec l'antigène *in vitro*).

L'injection sensibilisante peut être réalisée par les différentes voies parentérales, le temps de latence est le même que pour l'anaphylaxie générale active (trois semaines).
Un jour avant l'injection déchaînante, on procède tout d'abord à la tonte, et ensuite à l'épilation du ventre des cobayes à l'aide de monosulfure de potassium. On reprend les cobayes ainsi préparés et on leur administre par voie intraveineuse 0,5 ml de la solution à 1 % du bleu d'Evans, puis en un certain nombre de points différents de la paroi abdominale, on inocule des doses différentes de l'antigène par voie intradermique. Si celui-ci possède un pouvoir anaphylactique, on verra se former une auréole bleue au site d'injection. Les

doses déchaînantes sont, bien sûr, décroissantes.

Pour des doses suffisantes, l'auréole bleue apparaît 10 à 15 minutes après l'injection, mais elle est plus nette et régulière après 30 minutes. Après 2 heures, le colorant commence à diffuser et le cercle s'élargit.
Quand les auréoles bleues sont apparues, on peut sacrifier l'animal et récliner la peau du ventre, et même la prélever ; l'étendre sur une plaque de liège pour mesurer les diamètres extérieur et intérieur de la zone hémorragique qui se produit au niveau du lieu d'inoculation. Les dimensions de ces diamètres varient en fonction de la dose d'antigène, ce qui permet d'établir des graphiques et de doser l'antigène.
Cette anaphylaxie active locale peut être aussi mise en évidence sur des segments d'intestin ou d'utérus d'animaux sensibilisés.

2) Epreuve de SCHULTZ-DALE :

Pour réaliser cette épreuve, on sensibilise des cobayes (comme précédemment) ; au bout de trois semaines, on prélève des fragments d'intestin ou d'utérus (corne utérine). Dans le cas de l'intestin, on utilise le jéjunum qui doit être débarrassé des restes alimentaires et de son mésentère (qui pourrait gêner les contractions et l'enregistrement) ; ce fragment est immergé dans une cuve remplie de liquide de Tyrode maintenu à 37°C et oxygéné régulièrement. Ces deux opérations doivent être exécutées très rapidement. Le fragment d'organe est fixé par l'une de ses extrémités au fond de la cuve à l'aide d'un fil, tandis que l'autre extrémité est attachée au levier d'un myographe qui va enregistrer ensuite sur un tambour couvert de noir de fumée, les contractions intestinales.

Dans la grande cuve se trouve aussi un flacon rempli de liquide de Tyrode qui va constituer la réserve nécessaire aux lavages ultérieurs après l'addition de l'antigène.
Les enregistrements des contractions sont faits avant et après avoir fait baigner le fragment d'organe dans la

solution d'antigène à différentes dilutions. Entre chaque immersion de l'organe, on procède au lavage successif de cet organe, afin de rétablir la motricité normale de l'organe. Il faut souligner que dans le cas de l'intestin, les enregistrements ne sont que le résultat des contractions des fibres musculaires lisses longitudinales (les contractions des fibres lisses circulaires aboutissent à la diminution de la lumière intestinale uniquement).

Il semble que la réactivité de la corne utérine est plus importante que celle de l'intestin [72]. Les résultats de ces enregistrements peuvent être comparés avec ceux obtenus par un antigène étalonné, ce qui pourrait donner une idée sur la dose d'antigène effective pour produire une réponse positive, tout en comparant les quantités utilisées de l'antigène et l'intensité de la réponse par cette technique.

-
-o-
-

CONCLUSION

De nos jours, l'allergie (au sens large du mot) devient de plus en plus préoccupante. Les maladies allergiques représentent actuellement, aux Etats-Unis, le troisième fléau après le cancer et les maladies cardio-vasculaires. L'importance de ces maladies et en particulier celle des maladies d'hypersensibilité immédiate tient autant à la sévérité des manifestations cliniques, aux difficultés du diagnostic, qu'à la limitation des moyens de contrôle de ces manifestations.

Malgré les énormes progrès réalisés ces dix dernières années, dans le domaine des réactions anaphylactiques, le mécanisme d'action des anticorps anaphylactiques n'est pas encore totalement élucidé et l'origine d'un état d'hypersensibilité reste énigmatique. Il est très étonnant de constater le paradoxe qui caractérise la réponse immunitaire dans le cas de ces maladies allergiques : l'organisme au lieu de produire des anticorps protecteurs, produit des anticorps nocifs pour lui-même. Le déterminisme de cette réponse immunitaire particulière ne peut trouver de solution que dans l'étude et la connaissance approfondie des facteurs qui gouvernent et contrôlent la synthèse de ces anticorps.

Les progrès considérables réalisés ces dernières années dans le domaine de l'hypersensibilité immédiate n'ont été possibles que grâce à l'utilisation d'animaux de laboratoire comme modèle d'étude, et à l'utilisation *in vitro* de méthodes biologiques indirectes. Mais il est bien connu que ces méthodes indirectes ne pouvaient avoir la précision et la finesse des méthodes biologiques directes.

Chez le chien, l'étude de l'anaphylaxie est intéressante à un double titre.

En pathologie canine d'abord : certes, les phénomènes d'anaphylaxie pure y sont assez rares, mais de nombreux états "allergiques", dans les dermatoses en particulier, font peu ou pas intervenir l'anaphylaxie.

En pathologie comparée ensuite : le chien est le seul animal parmi les non primates à présenter des manifestations atopiques étroitement comparables à celles de l'homme. Cette similitude clinique devrait conduire logiquement à faire du chien un modèle d'étude des mécanismes et d'expérimentation des thérapeutiques de l'anaphylaxie.

-
-o-
-

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur
Le Directeur,

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Madame ENJALBERT

Vu et Permis d'Imprimer
Toulouse, le 2.10.1974

LE PRESIDENT DE
L'Université Paul Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

[1] - ARBESMAN (C.E.) et ITO (K.J.).- A new method of measuring IgE. *J. Allergy*, 1971, **47**, 85.

[2] - ARKINS (J.A.), GOTWAY (C.A.), HOGAN (R.) et FINK (J.H.).- The effect of 6-mercaptopurine on spontaneous canine asthma. *J. Allergy*, 1969, **44**, 108-112.

[3] - ARKINS (J.A.) et HOGAN (M.R.).- Effect of prednisone on spontaneous canine asthma. *J. Allergy*, 1973, **52**, 278-283.

[4] - ARTHUS (M.).- Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C. R. Séanc. Soc. Biol., Paris*, 1903, **55**, 817.

[5] - BACH (M.K.), BLOCH (K.J.) et AUSTEN (K.F.).- IgE and IgG Antibody-mediated release of histamine from rat peritoneal cells. I- Optimum conditions for in vitro preparation of target cells with antibody and challenge with antigen. *J. exp. Med.*, 1971, **133**, 752.

[6] - BECKER (E.L.) et HENSON (P.M.).- In vitro studies of immunologically induced secretion of mediators from cells and related phenomena. *Adv. Immun.*, 1973, **17**, 93-193.

[7] - BENNICH (H.), ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et JOHANSSON (S.G.O.).- A comparative antigenic study of γE globulin and myeloma-IgND. *J. Immun.*, 1969, **102**, 826-831.

[8] - BENNICH (H.), ISHIZAKA (K.), JOHANSSON (S.G.O.), ROWE (D.S.), STANWORTH (D.R.) et TERRY (W.D.).- Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulins. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1968, **38**, 151.

[9] - BENNICH (H.), ISHIZAKA (K.), JOHANSSON (S.G.O.), ROWE (D.S.), STANWORTH (D.R.) et TERRY (W.D.).- Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulins. *J. Immun.*, 1968, **100**, 1143.

[10] - BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Structure and function of human immunoglobulin E. *Adv. Immun.*, 1971, **13**, 1-55.

[11] - BERG (T.) et JOHANSSON (S.G.O.).- IgE concentrations in children with atopic diseases. A clinical study. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1969, **36**, 219-232.

[12] - BERG (T.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Immunoglobulin levels during child hood with special regard to IgE. *Acta paediat. Stokh.*, 1969, **58**, 513-524.

[13] - BINAGHI (R.).- Les anticorps anaphylactiques des mammifères. I - Structure et propriétés physico-chimiques. *Bull. Inst. Pasteur, Paris*, 1973, **71**, 249-279.

[14] - BINAGHI (R.) et BENACERRAF (B.).- The production of anaphylactic antibody in the rat. *J. Immun.*, 1964, **92**, 920-926.

[15] - BINAGHI (R.), OETTGEN (H.F.) et BENACERRAF (B.).- Anaphylactic antibody in the young rat. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1966, **29**, 105-111.

[16] - BOOTH (B.H.), TALBOT (C.H.) et PATTERSON (R.).- Bronchial secretions in dogs with IgE mediated respiratory responses. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1971, **40**, 639-642.

[17] - BREHM (G.).- Immunologische und besonders IgE - Untersuchungen bei Arzneimittelexanthemen 12. Kongr. Dtsch. Ges. Allergic. Immunitätsforsch, Wiesbaden 1972.

[18] - BROWN (W.R.), LANSFORD (C.L.) et HORNBROOK (M.).- Serum immunoglobulin E (IgE) concentrations in patients with gastrointestinal disorders. *Am. J. dig. Dis.* 1973, **18**, 641-645.

[19] - CENTIFANTO (Y.M.) et KAUFMAN (H.E.).- A simplified method for measuring human IgE. *J. Immun.* 1971, **107**, 608-615.

[20] - CHAMBERLAIN (K.W.).- Clinical investigations and observations on canine allergy. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1969, **155**, 1989-1994.

[21] - CHASE (M.W.).- Studies on the sensibilization of animals with simple chemical compounds. X - Antibodies inducing immediate type skin reactions. *J. exp. Med.*, 1947, **86**, 489-514.

[22] - COCA (A.F.) et GROVE (E.F.).- Studies in hypersensitiviness. XIII- A study of the atopic reagins. *J. Immun.*, 1925, **10**, 445-464.

[23] - COE (J.E.).- The immune response in the hamster. I - Definition of two 7S globulin classes : 7S γ_1 and 7S γ_2. *J. Immun.*, 1968, **100**, 507-515.

[24] - COE (J.E.), PEEL (L.) et SMITH (R.F.).- Biological activities of *Peromyscus* 7S γ_1 and 7S γ_2 globulins. *J. Immun.*, 1970, **105**, 1006-1010.

[25] - CRUNKHORN (P.) et MEACOCK (S.C.R.).- The effect of adrenalectomy on the production of homocytotropic antibody in rats. *Immunology*, 1971, **20**, 91-99.

[26] - DALE (H.H.).- The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea pig. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1913, **4**, 167.

[27] - FIREMAN (P.), VANNIER (W.E.) et GOODMAN (H.C.).- The association of skin sensitizing antibody with the β 2A globulins in sera from ragweed-sensitive patients. *J. exp. Med.*, 1963, **117**, 603-620.

[28] - GEMMELL (M.A.).- Naturel and acquired immunity factors interfering with development during the rapid growth phase of Echinococcus granulosus in dogs. *Immunology*, 1962, **5**, 496-503.

[29] - GERSHON (R.K.) et KONDO (K.).- Cell interactions in the induction of tolerance : the role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 1970, **18**, 723-737.

[30] - GOODFRIEND (L.), KOVACS (B.A.) et ROSE (B.).- In vitro sensitization of monkey lung fragments with human ragweed atopic serum. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1966, 30, 511-518.

[31] - GREAVES (M.W.), YAMAMOTO (S.) et FAIRLEY (V.M.).- IgE-mediated hypersensitivity in human skin studied using a new "in vitro" method. *Immunology*, 1972, **23**, 239-248.

[32] - HALLIWELL (R.E.W.).- The immunology of allergic skin disease. *J. small. Anim. Pract.* 1971, **12**, 431-443.

[33] - HALLIWELL (R.E.W.).- The localization of IgE in canine skin. An immunofluorescence study. *J. Immun.*, 1973, **110**, 422-430.

[34] - HALLIWELL (R.E.W.) et SCHWARTZMAN (R.M.).- Atopic disease in the dog. *Vet. Rec.*, 1971, **89**, 209-214.

[35] - HALLIWELL (R.E.W.), SCHWARTZMAN (R.M.) et ROCKEY (J.H.).- Antigenic relationship between human IgE and canine IgE. *Clin. exp. Immun.*, 1972, **10**, 399-407.

[36] - HAMMER (D.K.), KICKHOFEN (B.) et SCHMID (T.).- Detection of homocytotropic antibody associated with a unique immunoglobulin class in the bovine species. *Eur. J. Immun.*, 1971, **1**, 249-257.

[37] - HENNEY (C.S.) et ISHIZAKA (K.).- Antigenic determinants specific for aggregated γ G-globulins. *J. Immun.*, 1968, **100**, 718-725.

[38] - HENNEY (C.S.) et STANWORTH (D.R.).- Effect of antigen on the structural configuration of homologous antibody following antigen-antibody combination. *Nature, Lond.*, 1966, **210**, 1071-1072.

[39] - HEREMANS (J.F.) et VAERMAN (J.P.).- β_2 A globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. *Nature, Lond.*, 1962, **193**, 1091-1092.

[40] - HOBSS (J.R.), HEPNER (G.W.), DOUGLAS (A.P.), CRABBE (P.A.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Immunological mystery of coeliac disease. *Lancet*, 1969, **II**, 649-650.

[41] - HOGARTH-SCOTT (R.S.).- Visceral larva migrans. An immunofluorescent examination of rabbit and human sera for antibodies to the ES antigen of the second stage larvae of Toxocara canis, Toxocara cati and Toxocaris leonina (Nematoda). *Immunology*, 1966, **10**, 217-223.

[42] - HOGARTH-SCOTT (R.S.).- Homocytotropic antibody in sheep. *Immunology*, 1969, **16**, 543-548.

[43] - HOWARD (A.) et VIRELLA (G.).- The separation of pooled human IgG into fractions by isoelectric focucing and their electrophoretic and immunological properties. In 17th Burges. Sympo. Protides of the Biol. Fluids (1969), éd. H. Peeters, 449.

[44] - HUBSCHER (T.), WATSON (J.I.) et GOODFRIEND (L.).- Immunofluorescent localization of cellular binding. *J. Immun.*, 1970, **104**, 1187-1195.

[45] - HUMPHREY (J.H.) et PORTER (R.R.).- Reagin content of chromatographic fractions of human gammaglobulin. *Lancet*, 1957, **I**, 196-197.

[46] - ISHIZAKA (K.).- Gammaglobulin and molecular mechanism in hypersensitivity reactions. *Prog. Allergy.*, 1963, **7**, 32-106.

[47] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Physico-chemical properties of reaginic antibodies. I - Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than γA or γG-globulin. *J. Allergy.*, 1966, **37**, 169-185.

[48] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Identification of γE antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immun.*, 1967, **99**, 1187-1198.

[49] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J. Allergy.*, 1968, **42**, 330-363.

[50] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Reversed type allergic skin reactions by anti- γE globulin antibodies in humans and monkeys. *J. Immun.*, 1968, **100**, 554-562.

[51] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Immune-mechanisms of reversed type reaginic hypersensitivity. *J. Immun.*, 1969, **103**, 588-595.

[52] - ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.).- Biological functions of γE antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. Symposium on IgE and atopic allergy. Joint meeting of the Dutch and British Societies for Immunology. Amsterdam, june 1969. In : *Clin. exp. Immun.*, 1970, **6**, 25-42.

[53] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et HORNBROOK (M.M.).- Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV - Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immun.*, 1966, **97**, 75-85.

[54] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et HORNBROOK (M.M.).- Physico-chemical properties of reaginic antibody. V - Correlation of reaginic activity with E globulin antibody. *J. Immun.*, 1966, **97**, 840,852.

[55] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et HORNBROOK (M.M.).- Allergen-bending activity of γE, γG and γA antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody. *J. Immun.*, 1967, **98**, 490-501.

[56] - ISHIZAKA (T.), ISHIZAKA (K.), JOHANSSON (S.G.O.) et BENNICH (H.).- Histamine release from human leukocytes by anti- γE antibodies. *J. Immun.*, 1969, **102**, 994-892.

[57] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et LEE (E.H.).- Physico-chemical properties of reaginic antibody from human γA isohemagglutinin and γD-globulin. *J. Allergy.*, 1966, **37**, 336-349.

[58] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et TADA (T.).- Immunoglobulin E in the monkey. *J. Immun.*, 1969, **103**, 445-453.

[59] - ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et TERRY (W.D.).- Antigenic structure of γE-globulin and reaginic antibodies. *J. Immun.*, 1967, **99**, 849-858.

[60] - JOHANSSON (S.G.O.).- Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1968, **34**, 1-8.

[61] - JOHANSSON (S.G.O.).- In vitro measurement of IgE as a diagnostic procedure. In allergology symposium Brit. Allergy Soc. On reaginic antibody (IgE) in allergic disease. London 1969.

[62] - JOHANSSON (S.G.O.) et BENNICH (H.).- Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology*, 1967, **13**, 381-394.

[63] - JOHANSSON (S.G.O.) et BENNICH (H.).- Gammaglobulins. Structure and control of biosynthesis. J. KILLANDER éd., p. 193. Alqvist & Wiksell, Stockholm, 1967.

[64] - JOHANSSON (S.G.O.), BENNICH (H.), BERG (T.) et HOGMAN (C.).- Some factors influencing the serum IgE levels in atopic diseases. Symposium on IgE and atopic allergy. Amsterdam, june 1969; in : *Clin. exp. Immun.*, 1970, **6**, 43-47.

[65] - JOHANSSON (S.G.O.), BENNICH (H.) et WIDE (L.).- A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*, 1968, **14**, 265-272.

[66] - JOHANSSON (S.G.O.), MELLBINT (T.) et VAHLQUIST (B.).- Immunoglobulin levels in Ethiopian perschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet*, 1968, I, 1118-1121.

[67] - KAPLAN (A.M.) et FREEMAN (M.J.).- Occurrence of ovine homocytotropic antibody. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1969, **132**, 514-516.

[68] - KATZ (G.) et COHEN (S.).- Experimental evidence for histamine release in allergy. *J. Am. med. Ass.*, 1941, **117**, 1782.

[69] - KING (T.P.), NORMAN (P.S.) et CONNELL (J.T.).- Isolation and characterization of allergens from ragweed pollen II. *Biochemistry.*, 1964, **3**, 458-468.

[70] - KING (T.P.), NORMAN (P.S.) et LICHTENSTEIN (L.M.).- Studies on ragweed pollen allergens - V. - *Ann. Allergy.*, 1967, **25**, 541-553.

[71] - KOIVIKKO (A.).- IgA deficiency and infantile atopy. *Lancet.*, 1973, **II**, 668-669.

[72] - KRAMS (S.H.).- Etude immunologique du sérum de colostrum bovin. *Thèse. Doct. vét.*, Toulouse, 1969, 74 pages.

[73] - LEVY (D.A.) et OSLER (A.G.).- Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. XV. Enhancement of passive sensitization of human leukocytes by heparin. *J. Immun.*, 1967, **99**, 1062-1067.

[74] - LICHTENSTEIN (L.M.).- Mechanism of allergic histamine release from leukocytes. In "Biochemistry of the acute allergic reactions", Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1968.

[75] - LICHTENSTEIN (L.M.) et LEVY (D.A.).- Studies of reversed anaphylactic reactions in vitro with human leukocytes. *Fedn. Proc. - Fedn. Am. Soc. exp. Biol.*, 1969, **28** (abstract), 677.

[76] - LICHTENSTEIN (L.M.) et MARGOLIS (S.).- Histamine release in vitro : inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science N. Y.*, 1968, **161**, 902-903.

[77] - LICHTENSTEIN (L.M.), NORMAN (P.S.) et WINKENWERDER (W.C.).- Immunologic and clinical studies of a single year immunotherapy for ragweed hay fever. *J. Allergy*, 1969, **43**, 180.

[78] - LOVELLES (M.H.).- Immunological studies of pollinosis. *J. Immun.*, 1941, **41**, 15

[79] - LOWELL (F.C.) et FRANKLIN (W.).- A double blind study on the effectiveness and specificity of injectiontherapy in ragweed hay fever. *New. Engl. J. Med.*, 1965, **273**, 675-679.

[80] - MALLEY (A.), AMKRAUT (A.), STREJAN (G.) et CAMPBELL (D.H.).- Hypersensitivity to Ascaris antigen. III - Atopic-type hypersensitivity induced in rhesus monkeys. *J. Immun.*, 1969, **101**, 292-300.

[81] - MALLEY (A.) et PERLMAN (F.).- Isolation of a reaginic antibody fraction with properties of γG globulin. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1966, **122**, 152-156.

[82] - MANCINI (G.), CARBONARA (A.O.) et HEREMAN (J.F.).- Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.*, 1965, **2**, 235-254.

[83] - McNICOL (K.N.), WILLIAM (H.E.), ALLAN (J.) et McANDREW (I.).- Spectrum of asthma in children. III - Physicological and social components. *Bri. med. J.*, 1973, **4**, 16-20.

[84] - MEACOCK (S.C.R.) et MARSDEN (C.H.).- The effects of adjuvants and stress on the production of LgE antibody in rats. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1973, **45**, 136-137.

[85] - MELON (J.) et BONIVER (R.).- Etude de l'activité du cromoglycate disodique sur le décours de la réaction nasale d'origine allergique provoquée par l'administration locale de l'allergène sensibilisant. *Revue. fr. Allerg.*, 1973, **13**, 241-248.

[86] - MIDDLETON (E.) et SHERMAN (W.B.).- Relationship of complement to allergic histamin release in blood of ragweed - sensitive subjects. *J. Allergy.*, 1960, **31**, 441-447.

[87] - MIKOL (C.) et RENOUX (M.).- La réaction au latex histamine, test d'allergie humorale. *Presse méd.*, 1964, **72**, 919-922.

[88] - MORSE (H.C.), AUSTEN (K.F.) et BLOCH (K.J.).- Biological properties of rat antibodies. III - Histamine release mediated by two classes of antibodies. *J. Immun.*, 1969, **102**, 327-337.

[89] - MORSE (H.C.), BLOCH (K.J.) et AUSTEN (K.F.).- Biological properties of rat antibodies. II - Time-course of appearance of antibodies involved in antigen-induced release of Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (S R S-A) ; association of this activity with rat IgG. *J. Immun.*, 1968, **101**, 658-663.

[90] - MOTA (I.).- The mechanism of anaphylaxis. I- Production and biological properties of "mast cell sensitizing" antibody. *Immunology.*, 1964, **7**, 681-699.

[91] - MOTA (I.) et DIAS da SILVA (W.).- Antigen induced damage to isolated sensitized mast cells. *Nature, Lond.*, 1960, **186**, 245-246.

[92] - MULLER (U.), MORELL (A.) et HOIGNE (R.).- IgE in allergic drug reactions. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1973, **44**, 667-678.

[93] - MUNOZ (J.).- Production in mice of large volumes of ascitic fluid containing antibodies. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1957, **95**, 757.

[94] - MURRAY (M.), JARRETT (W.F.M.) et JENNINGS (F.W).- Mast cells and macromolecular leak in intestinal immunological reactions. *Immunology.*, 1971, **21**, 17-31.

[95] - NUSSENZWEIG (R.S.), MERRYMAN (C.) et BENACERRA (B.).- Electrophoretic separation and properties of mouse antihapten antibodies involved in passive cutaneous anaphylaxis and passive hemolysis. *J. exp. Med.*, 1964, **120**, 315-328.

[96] - OETTGEN (H.), BINAGHI (R.) et BENACERRAF (B.).- The effect of various hormones on the serum level of anaphylactic antibody in the rat. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1966, **29**, 131-139.

[97] - OGILVIE (B.M.).- Reaginic-like antibodies in animals immune to helminth parasites. *Nature, Lond.*, 1964, **204**, 91-92.

[98] - OSLER (A.G.), LICHTENSTEIN (L.M.) et LEVY (D.A.).- In vitro studies of human reaginic allergy. *Adv. Immun.*, 1968, **8**, 183-231.

[99] - OVARY (Z.), BENACERRAF (B.) et BLOCH (K.J.).- Properties of guinea pig 7S antibodies. II - Identification of antibodies involved in passive cutaneous and systemic anaphylaxis. *J. exp. Med.*, 1963, **117**, 951-964.

[100] - PARROT (J.L.) et LABORDE (C.).- L'histaminopexie plasmatique en allergie. *Med. Hyg.*, 1961, **19**, 27-29.

[101] - PATTERSON (R.).- Investigations of spontaneous hypersensitivity of the dog. *J. Allergy.*, 1960, **31**, 351-363.

[102] - PATTERSON (R.), PRUZANSKY (J.J.) et CHANG (W.).- Spontaneous canine hypersensitivity to ragweed. Characterization of the serum factor transfering skin, bronchial and anaphylaxis sensitivity. *J. Immun.*, 1963, **90**, 35-42.

[103] - PATTERSON (R.), ROBERTS (M.) et PRUZANSKY (J.J.).- Types of canine serum immunoglobulins. *J. Immun.*, 1968, **101**, 687-694.

[104] - PATTERSON (R.), ROBERTS (M.) et PRUZANSKY (J.J.).- Comparison of reaginic antibodies from three species. *J. Immun.*, 1969, **102**, 466-475.

[105] - PATTERSON (R.) et SPARKS (D.B.).- The passive transfert to normal dogs of skin reactivity, asthma and anaphylaxis from a dog with spontaneous ragweed pollen hypersensitivity. *J. Immun.*, 1962, **88**, 262-268.

[106] - PATTERSON (R.), TENNENBAUM (J.I.), PRUZANSKY (J.J.) et NELSON (V.L.).- Canine antiragweed serum. Demonstration of "blocking" activity by in vivo and in vitro techniques. *J. Allergy.*, 1965, **36**, 138-146.

[107] - PERINI (A.) et MOTA (I.).- The production of IgE and IgG in guinea pig immunized with Antigen bacterial lipopolysaccharides. *Immunology.*, 1973, **25**, 297-305.

[108] - PRAUSNITZ (C.) et KUSTNER (H.).- Studidien Uber die Uberempfindlichkeit. *Zentbl. Bakt. Parasitkcle, I*, 1921, **86**, 160-169.

[109] - PROUVOST-DANON (A.).- Mechanisms of antibody-mediated histamine release from mouse mast cells, in "Biochemistry of the acute allergic reactions" ; Blackwell-Scientific Publ., Oxford, 1968.

[110] - PROUVOST-DANON (A.) et BINAGHI (R.).- Reaginic antibody in adult and young mice : production and biological properties. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1970, **38**, 648-656.

[111] - PROUVOST-DANON (A.), PEIXOTO (J.M.) et QUEIROZ JAVIERRE (M.).- Antigen-induced histamine release from peritoneal mast cells of mice producing reagin-like antibody. *Immunology*, 1968, **15**, 271-286.

[112] - RADERMECKER (M.).- Presence of human reagin in immunochemically pure IgG serum fractions. *Acta Allerg.*, 1969, **24**, 1-10.

[113] - RAMIRES (M.A.).- Horse asthma following blood transfusion. *J. Am. med. Ass.*, 1919, **73**, 984-985.

[114] - REID (R.T.), MINDEN (P.) et FARR (R.S.).- Reaginic activity associated with IgG immunoglobulin. *J. exp. Med.*, 1966, **123**, 845-858.

[115] - RICHARDSON (J.B.), HOGG (J.C.), BOUCHARD (T.) et HALL (D.L.).- Localization of antigen in experimental bronchoconstriction in guinea pig. *J. Allergy.* 1973, **52**, 172-181.

[116] - ROCKEY (J.H.) et KUNKEL (H.G.).- Unusual sedimentation and sulfhydril sensitivity of certain isohemagglutinins and skin sensitizing antibody. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1962, **110**, 101-105.

[117] - ROCKEY (J.H.) et SCHWARTZMAN (R.M.).- Skin sensitizing antibodies : a comparative study of canine and human PK and PCA antibodies and canine myeloma protein. *J. Immun.*, 1967, **98**, 1143-1151.

[118] - ROCKEY (J.H.) et SCHWARTZMAN (R.M.).- Induction of antidinitrophenyl reaginic antibody in the atopic dog. Cellular and humoral mechanisms in anaphylaxis and allergy., 1969, éd. by H.Z. Movat, p. 37, Karger Bazel.

[119] - ROSENBERG (E.B.), WHALEN (G.E.), BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Increased circulating IgE in a new parasitic disease-human intestinal capillariasis. *New. Engl. J. Med.*, 1970, **283**, 1148-1149.

[120] - ROWE (D.S.).- Radioactive single radial diffusion : a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantitation of proteins in agar gel. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1969, **40**, 613-616.

[121] - ROWE (D.S.) et WOOD (C.B.S.).- The measurement of serum immunoglobulin E levels in healthy adults and children and in children with allergic asthma. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1970, **39**, 1-5.

[122] - SADAN (N.), RHYNE (M.B.), MELLITS (E.D.), GOLDSTEIN (E.A.), LEVY (D.A.) et LICHTENSTEIN (L.M.).- Immunothyrapy of pollinosis in children : investigation of the immunological basis of clinical improvement. *New Engl. J. Med.*, 1969, **280**, 623-627.

[123] - SALMON (S.E.), MACKEY (G.) et FUDENBERG (H.H.).- "Sandwich" solid phase radioimmune assay for the quantitative determination of human immunoglobulins. *J. Immun.*, 1969, **103**, 129-137.

[124] - SCHWARTZMAN (R.M.) et ROCKEY (J.H.).- Atopy in the dog. *Archs. Derm.*, 1967, **96**, 418.

[125] - SCHWARTZMAN (R.M.), ROCKEY (J.H.) et HALLIWELL (R.E.W.).- Canine reaginic antibody. Characterization of the spontaneous anti ragweed and induced anti dinitrophenyl reaginic antibodies of atopic dog. *Clin. exp. Immun.*, 1971, **9**, 549-569.

[126] - SHEARD (P.), KILLINGBACK (P.G.) et BLAIR (A.M.J.N.).- Antigen induced release of histamine and SRS-A from human lung passively sensitized with reaginic serum. *Nature, Lond.*, 1967, **216**, 283-284.

[127] - SHORE (P.A.), BUKHACTER (A.) et COHN (V.H.).- A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1959, **127**, 182.

[128] - SIMONS (M.J.), HOSKING (C.S.) et HOGARTH-SCOTT (R.S.).- The current status of IgE in allergic reactions. *Australas. Ann. Med.*, 1970, **19**, 366.

[129] - STANWORTH (D.R.).- Studies on the physicochemical properties of reagin to horse dandruff. *Immunology*. 1959, **2**, 384.

[130] - STANWORTH (D.R.).- Immunochemical mechanisms of immediated-type hypersensitivity reactions ; Symposium on IgE and atopic allergy. Joint meeting of the Dutch and British Societies for immunology, Amsterdam, june 1969. In : *Clin. exp. Immun*. 1970, **6**, 1-12.

[131] - STANWORTH (D.R.).- Immunoglobulin (Reagin) and allergy. *Nature, Lond.*, 1971, **233**, 310-316.

[132] - STANWORTH (D.R.).- IgE and hypersensitivity in man. In : Scientific basis of medecine. 1971, Lectures series.

[133] - STANWORTH (D.R.).- Immediate hypersensitivity. Frontiers of Biology Monograph. Serie (North-Holland) ; Elsevier, Amsterdam, 1973.

[134] - STANWORTH (D.R.), HOUSLEY (J.), BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Effect of reduction upon the PCA-blocking activity of immunoglobulin E. *Immunochemistry*, 1970, **7**, 321-325.

[135] - STANWORTH (D.R.), HUMPHREY (J.H.), BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atipical human myeloma protein. *Lancet.*, 1967, **II**, 330-332.

[136] - STANWORTH (D.R.), HUMPHREY (J.H.), BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Inhibition of Prausnitz-Küstner reaction by proteolytic cleavage fragments of human myeloma protein of immunoglobulin class E. *Lancet.*, 1968, **II**, 17-18.

[137] - STANWORH (D.R.) et KUHNS (W.J.).- Quantitative studies on the assay of human skin sensitising antibodies (Reagins). I - An examination of factors affecting the accuracy of the Prausnitz-Küstner (P-K) test. *Immunology.*, 1965, **8**, 323-344.

[138] - STECHSCHULTE (D.J.), ORANGE (R.) et AUSTEN (K.F.).- Immunochemical identification of rat IgE. *J. Immun.*, 1970, **105**, 1082-1086.

[139] - STRANNEGARD (O.).- Antigen dose dependance of reagin formation in rabbits. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1973, **44**, 875-885.

[140] - STRANNEGARD (O.).- Regulatory mechanisms in reagin synthesis. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1973, **45**, 24-25.

[141] - STRANNEGARD (O.) et BELIN (L.).- Suppression of reagin synthesis in rabbits by passively administered antibody. *Immunology.*, 1970, **18**, 775-785.

[142] - STRANNEGARD (O.) et BELIN (L.).- Enhancement of reagin formation in rabbits by passively adminstred 19S antibody. *Immunology.*, 1971, **20**, 427-431.

[143] - STRANNEGARD (O.) et CHANG (P.C.Y.).- Association of rabbit reaginic antibody with an immunoglobulin distinct from IgG, IgA and IgM. *J. Allergy.*, 1969, **43**, 224-230.

[144] - STREJAN (G.H.) et MARSH (D.G.).- Hapten-carrier relationship in the production of rat homocytotropic antibodies. *J. Immun.*, 1971, **107**, 306-308.

[145] - TADA (T.) et ISHIZAKA (K.).- Distribution of E-forming cells in lymphoid tissues of human and monkey. *J. Immun.*, 1970, **104**, 377-387.

[146] - TADA (T.) et OKUMURA (K.).- Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. I - Feed-back regulation by passively administred antibody. *J. Immun.*, 1971, **106**, 1002-1011.

[147] - TAYLOR (B.), NORMAN (A.P.), ORGEL (H.A.), STOKES (C.R.), TURNER (M.W.) et SOOTHILL (J.F.).- Transient IgA. Deficiency and pathogensis of infantil atopy. *Lancet.*, 1973, **II**, 111-113.

[148] - TERR (A.I.) et BENTZ (J.D.).- Gel-filtration of human skin-sensitising antibody and β2A-globulin. *J. Allergy.*, 1964, **35**, 206-214.

[149] - TURNER (E.L.), DENNIS (F.W.) et BERBERIAN (D.A.).- The value of Casoni test in dogs. *J. Parasit.*, 1935, **21**, 180-182.

[150] - TURNER (M.W.), JOHANSSON (S.G.O.), BARRATT (T.M.) et BENNICH (H.).- Studies on the levels of immunoglobulin in normal human urine with particular reference to IgE. *Int. Archs. Allergy. appl. Immun.*, 1970, **37**, 409-417.

[151] - UHR (J.W.) et FINKELSTEIN (M.S.).- The kinetics of antibody formation. *Prog. Allergy.*, 1967, **10**, 37-83.

[152] - UNDERDOWN (B.J.) et GOODFRIEND (L.).- Correlation of charge properties of human reaginic antibodies with charge of the corresponding allergens. *J. Immun.*, 1970, **104**, 530-533.

[153] - UNGAR (G.).- Biochemical mechanism of allergic reaction. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 1953, **4**, 258-281.

[154] - UNVAS (B.) et THON (I.L.).- Isolation of "Biologically intact" mast cells. *Expl. Cell. Res.*, 1959, **18**, 512.

[155] - VAERMAN (J.P.).- Studies on IgA immunoglobulins of human and animals. Thesis, University of Louvin Sintal-Louvin, Belgium, 1970.

[156] - VAN HOUT (C.A.) et JOHNSON (H.G.).- Synthesis of rat by aerosol immunisation. *J. Immun.*, 1972, **108**, 834-836.

[157] - VAS (N.M.) et PROUVOST-DANON (A.).- Behaviour of mouse mast cells during anaphylaxis in vitro. *Prog. Allergy.*, 1969, **13**, 111-173.

[158] - WALDMANN (T.A.).- Disorders of immunoglobulin metabolism. *New. Engl. J. Med.*, 1969, **281**, 1170-1177.

[159] - WALDMANN (T.A.), POLMAR (S.H.), BALESTRA (S.T.), JOST (M.C.), BRUCE (R.M.) et TERRY (W.D.).- Immunoglobuline E in immunologic deficiency diseases. II-Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy intestinal lynphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Immun.*, 1972, **109**, 304-310.

[160] - WALTON (G.S.).- Allergic dermatose of the dog and the cat. *J. small. Anim. Pract.*, 1966, 7, 749-754.

[161] - WEISZER (I.), PATTERSON (R.P.) et PRUZANSKY (J.J.).- Ascaris hypersensitivity in the rhesus monkey. I - A model for the study of immediat hypersensitivity in the primate. *J. Allergy*, 1968, **41**, 14-22.

[162] - WIDE (L.), BENNICH (H.) et JOHANSSON (S.G.O.).- Diagnosis of allergy by in vitro test for allergen antibodies. *Lancet.*, 1967, **II**, 1105-1107.

[163] - WIDE (L.) et PORATH (J.).- Radio-immunoassay of proteins with use of Sephadex-coupled antibodies. *Biochim. biophys. Acta*, 1966, **130**, 257.

[164] - WILLIAMS (J.F.) et PEREZ-ESANDI (M.V.).- Reaginic antibody in bodies infected with Echinococcus granulosus. *Immunology*, 1971, **20**, 451-455.

[165] - WITTICH (F.W.).- Spontaneous allergy (Atopy) in lower animal. *J. Allergy*, 1941, **12**, 247.

[166] - WOLFROMM (R.).- Les examens de laboratoire. Techniques en allergie. Flammarion, Médecine-Science, 1972.

[167] - ZVAIFLER (N.J.) et BECKER (E.).- Rabbit anaphylactic antibody. *J. exp. Med.*, 1966, **123**, 935-950.

[168] - ZVAIFLER (N.J.) et ROBINSON (J.O.).- Rabbit homocytotropic antibody. A unique rabbit immunoglobulin analogous to human IgE. *J. exp. Med.*, 1969, **130**, 907-930.

-

-o-

-